

**Die Wirkung verschiedener Diuretika
(Lasix, Harnstoff, Mannitol) an der isolierten Hunde-
niere bei Normalblut und Urämieblutperfusionen
in Normothermie**

von
Jürgen Freude
aus
Pilsen/CSSR

1969

Aus der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

**Die Wirkung verschiedener Diuretika
(Lasix, Harnstoff, Mannitol) an der isolierten Hunde-
niere bei Normalblut und Urämieblutperfusionen
in Normothermie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Jürgen Freude

aus

Pilsen/CSSR

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Priv.- Doz. Dr. Bunte
Koreferent: Prof. Dr. G. Hegemann
Tag der Mündl. Prüfung: 22. 5. 1969

Herrn Professor Dr. med. G. Hegemann danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, in seinem Haus arbeiten zu dürfen.

Herrn Oberarzt Dozent Dr. med. Bünthe danke ich für das große Entgegenkommen, unsere Versuche in seinem Labor durchführen zu können.

Den Mitarbeitern im Tierstall, insbesondere Schwester Heidrun, bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet.

Dank gebührt auch Fräulein cand. med. U. Braun - stein für alle durchgeführten Laborarbeiten.

Gliederung :

Einleitung :

Versuchsmaterial und Methodik :

1. Das Perfusionssystem
2. Tiermaterial
3. Operationsmethodik
4. Durchführung

Ergebnisse :

- A. Untersuchungen über die diuretische Wirkung von Lasix :
 - I. Untersuchungen an isolierten Nieren, die mit Normalblut, dem in wechselnder Höhe Harnstoff zugesetzt wird, perfundiert werden.
 1. Diuresesteigerung und verabreichte Dosis:
 2. Diuresesteigerung und PRU
 3. Form der Diuresesteigerung
 4. Verhalten der Nierendurchblutung nach der Einzelapplikation
 5. Lasixwirkung bei verschiedenen Harnstoff-N-spiegeln
 - a. Konzentrationsabhängigkeit
 - b. Urinausgangswert und Diuresesteigerung
 - c. Mittlerer PRU der Blutspiegel und Diuresesteigerung

6. Lasixwirkung in der Gaben-Reihenfolge einer Perfusion
7. PRU und Harnstoffkonzentration bei Lasixansprechbaren und bei Lasixrefraktären Fällen:
 - a. Bei fortlaufenden Gaben
 - b. Bei allen refraktären Einzelapplikationen

II. Untersuchungen an Nieren, die mit Urämieblut durchströmt werden.

1. Diuresesteigerung und Dosis
2. Diuresesteigerung und PRU
3. Diuresebild
4. Verhalten der Nierendurchblutung
5. Lasixwirkung bei verschiedenen Blutspiegeln
 - a. Konzentrationsabhängigkeit
 - b. Urinausgangswert und nachfolgende Steigerung der Diurese nach Lasixapplikation
 - c. Mittlerer PRU der Blutspiegel und Diuresesteigerung
6. Wirkung der Gaben in der Reihenfolge einer Perfusion
7. PRU und Harnstoffkonzentration bei Lasixansprechbaren und Lasixrefraktären Fällen
 - a. bei fortlaufenden Gaben
 - b. bei allen refraktären Einzelgaben

B. Untersuchungen über die diuretische Wirkung des Harnstoffs

- I. Untersuchungen bei Perfusionen mit Normalblut, bei dem verschiedene Harnstoff-N-konzentrationen eingestellt werden.

1. Diuresesteigerung und applizierte Dosis
2. Zeitpunkt der Harnstoffgabe und Diuresesteigerung
3. PRU und Diuresesteigerung
4. Das Diuresebild
5. Diuresesteigerung und vorliegende Harnstoff-N-konzentration
6. Diuresesteigerung in Beziehung zum Urinausgangswert
7. Diuresesteigerung in Beziehung zur vorliegenden Ausscheidungszahl
8. Der Anstieg der Ausscheidungszahl und Verhalten des Flows
9. Das Verhalten der Harnstoff-Clearance nach der Harnstoffapplikation

II. Untersuchungen bei Perfusionen mit Urämieblut

1. Diuresesteigerung und applizierte Dosis
2. Zeitpunkt der Harnstoffgabe und Diuresesteigerung
3. PRU und Diuresesteigerung
4. Diuresebild
5. Diuresesteigerung und vorliegende Harnstoff-N-konzentration
6. Diuresesteigerung in Beziehung zum Urinausgangswert
7. Diuresesteigerung in Beziehung zur vorliegenden Ausscheidungszahl
8. Anstieg der Ausscheidungszahl und Verhalten des Flows
9. Verhalten der Harnstoff-Clearance

C. Untersuchungen über die diuretische Wirkung von Mannitol: bei Normalblut- und Urämieblutperfusionen:

1. Diuresesteigerung und Dosis

2. Zeitabhängigkeit
3. PRU und Diuresesteigerung
4. Das Diuresebild
5. Diuresesteigerung und vorliegende Harnstoff-N-konzentration

Diskussion:

1. Lasix
2. Harnstoff
3. Mannitol
4. Kurzer Vergleich der drei verwendeten Diuretika

Zusammenfassung:

Literaturverzeichnis:

Einleitung :

Bei der Vielfältigkeit des klinischen Bildes der Urämie ist durchaus anzunehmen, daß das urämische Blut wie auf andere Organe so auch auf die Niere eine direkt schädigende Wirkung ausübt und so selbst zur Verschlimmerung des Krankheitsbildes beiträgt. Um zur Klärung dieser Frage beizutragen, wurden in den vorliegenden Untersuchungen gesunde Nieren einmal mit Normalblut und zum anderen mit Urämieblut durchströmt. Die Versuche wurden an der isolierten in Normothermie perfundierten Hundeniere durchgeführt. In beiden Blutreihen wurde die diuretische Wirkung von Lasix, Harnstoff und Mannitol erprobt. Der Verdacht auf eine nephrotoxische antidiuretische Komponente wurde durch die schwere Erklärbarkeit der lasixrefraktären Fälle bei den Urämieblutperfusionen verstärkt. Es wäre zu wünschen, daß aus der von uns gezeigten Tatsache, daß Substanzen des urämischen Blutes schädigend auf die Funktionssysteme einwirken, in denen sich der Mechanismus der Lasixdiurese vollzieht, sich eine therapeutische Nutzenanwendung ergeben könnte, wobei natürlich die Fragwürdigkeit der allgemeinen Gültigkeit einmal von Tierversuchen und zum anderen von isolierten Organperfusionen bestehen bleibt.

Methodik :

1. Das Perfusionssystem :

Das verwendete Perfusionssystem war ein möglichst einfach gehaltenes Pumpenoxygenatorsystem. (Abb. 1) Von einer Rollenpumpe, die zur extrakorporalen Dialyse benützt worden war, wurde der Perfusionsdruck erzeugt. Den Perfusionsdruck konnten wir durch Veränderung der Pumpendrehzahl auf gleicher Höhe halten. Der Bubble-Oxygenator, dessen Leistungsfähigkeit in früheren Arbeiten von MIEDERER (24) und HOTZ (16) untersucht worden war, wurde mit 1,5 ml Sauerstoff in der Minute durchströmt. Die Niere und eine große Schlauchspirale, die als Wärmereservoir für das Blut diente, befanden sich in einem auf 38° C eingestellten Thermostaten. Diese Temperatur garantierte die Normothermiebedingungen. Es wurden Plastiktygonschläuche verwandt. Nach jedem Versuch wurden sie in 4 Gängen gründlich gesäubert und abschließend zum Trocknen mit Preßluft durchblasen. Glas und Metallteile des Kreislaufsystems wie Flowmesser und Kanülen wurden hitze-sterilisiert.

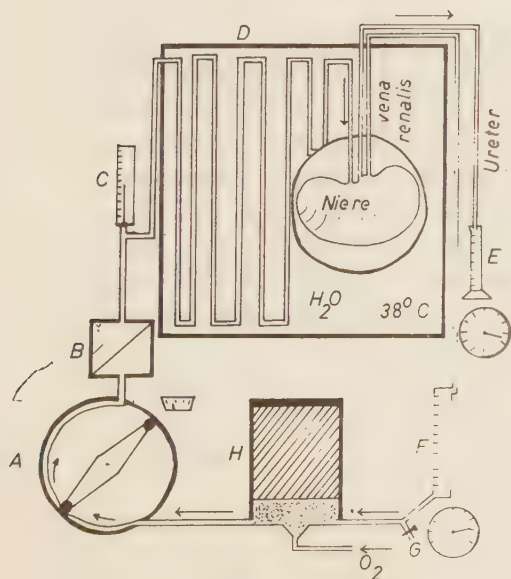


Abb. 1:

- A. Rollenpumpe
- B. Filter
- C. Quecksilbermanometer
- D. Wärmereservoir
- E. Urinmeßzylinder
- F. Stopflowmeter
- G. Abzapfhahn für Blutproben
- H. Bubble-Oxygenator

2. Tiermaterial :

Als Nierenspender haben wir meist ohne besondere Auswahl Bastardhunde, selten Rassehunde, verwendet. Die Hunde, die im Durchschnitt 22 kg wogen, konnten als gesund bezeichnet werden. Einige Versuchstiere waren voroperiert. In der Mehrzahl haben wir die Hunde einmal nephrektomiert, wenn es der Gesundheitszustand ermöglichte auch zweimal.

3. Operationsmethodik :

Die mit Trapanal "eingeschläfert" und mit Lysthenon "relaxierten" Tiere waren während der Operation intubiert. Das Abdomen wurde mit einem Paramedianschnitt eröffnet, nach sorgfältiger Freipräparierung von Niere und Hilus wurden Arterie, Vene und Ureter im geeigneten Abstand durchtrennt und am Kanülenhaltebügel befestigt.

4. Durchführung :

- a) Sofort nach der Kanülierung der Gefäße wurde die Niere mit einem auf $+ 4^{\circ} \text{C}$ abgekühlten Gemisch aus 250 ccm 20-prozentigem Mannitol und 250 ccm Ringerlösung durchströmt. Diesem Durchströmungsgemisch waren 2 ml Liquemin und 40 mg Urbason beigegeben. Mannitol verwendeten wir zur Prophylaxe des akuten Nierenversagens. (SARRE 27). Das Blut der endgültigen Perfusion war meist homolog, nur manchmal nahmen wir autologes Blut. Nach der Entnahme

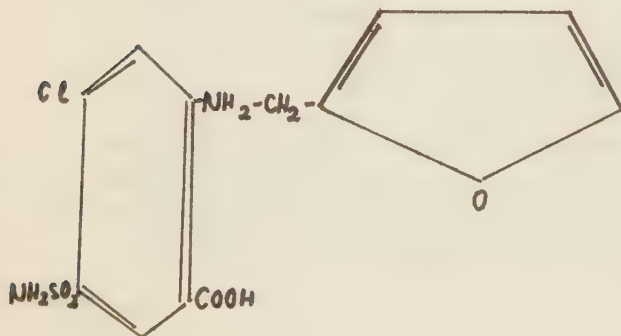
aus der Arteria femoralis wurde es mit 25 bis 50 000 I.E. heparinisiert und mit 40 mg Urbason versetzt. Zur Verbesserung der Mikrozirkulation haben wir das Blut im Verhältnis 1 : 4 bis 1 : 5 mit Macrodex verdünnt. Damit ergab sich ein durchschnittlicher Hämatokrit von 30 Einheiten. 30prozentige apothekenfertige Urealösung wurde zur Erzeugung der Blutspiegel benützt.

Die Urämieblutversuche wurden an gesunden entnommenen Hundenieren durchgeführt, die mit dem Blut urämisch gemachter Hunde durchströmt wurden. Den Zustand der Urämie bei Hunden erreichten wir dadurch, daß wir einmal entweder beide Ureteren Tage zuvor unterbunden oder zum anderen eine Niere exstirbiert und auf der Gegenseite den Ureter unterbunden oder schließlich beide Nieren exstirbiert haben. Bei dem Blut z. B., das für den Versuch U₁ gedacht war, verfolgten wir in 3 aufeinanderfolgenden Tagen aller 24 Stunden die Zunahme des Harnstoff-N :

- 1. Tag 13 mg%
- 2. Tag 44 mg%
- 3. Tag 100 mg%

b) Die angewandten Diuretika :

b₁) Lasix (Furosemid) :



4-Chlor-N (-2- furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranil.

Mit Lasix (HOECHST AG) benützten wir ein Saluretikum, das durch Hemmung der tubulären Na-reabsorption seine Wirkung entfaltet. Zur Medikation haben wir die zur i.v.-Injektion handelsüblichen Ampullen zu 20 mg genommen.

b₂) Harnstoff :

Harnstoff wurde in 30prozentiger apothekenfertiger Lösung appliziert. Seine Dosierung wird in ml dieser Lösung angegeben.

b₃) Mannitol :

Mannitol wurde in 20prozentiger Lösung, wie es in Infusionsflaschen erhältlich war, verabreicht. Seine Dosierung ist ebenfalls in ml angegeben.

c) Messungen :

c₁) Definitionen :

- aa.) Perfusionsdruck =PR= Blutdruck $\left[\frac{\text{mmHg}}{\text{cm}} \right]$
 bb.) Flow = Nierendurchblutung / min $\left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right]$
 cc.) Vaskulärer Widerstand = peripherer
 Widerstand = $\text{PW} = \text{PRU} = \frac{\text{Perfusionsdruck}}{\text{flow}}$

(nach THURAU und KRAMER)

$$\left[\frac{\text{mmHg} \times \text{min}}{\text{ccm}} \right] = [\Omega]$$

- dd.) Diuresemaximum = höchste Harnminutenproduktion nach Verabreichung eines Diuretikums.
 Diureseendpunkt = Zeitpunkt, an dem die Harn-

minutenproduktion wieder auf den bei der Applikation des Diuretikums vorliegenden Harnminutenausgangswert abgesunken ist. Danach schließt sich die Reboundphase an.

ee.) Ausscheidungszahl = $AZ = \text{Harnminutenproduktion} / \text{flow} \times 100 \quad [\text{ml/min}]$

Die Ausscheidungszahl versteht sich also aus Harnausscheidung bei einem fiktiven Flow von 100 ml. Damit konnten alle Nieren gut miteinander verglichen werden. Die Einführung dieser Größe erschien uns sinnvoll, weil sich damit auch die Fälle deutlich beschreiben lassen als relative Steigerung der Harnminutenproduktion, bei denen zwar die absolute Größe der Harnausscheidung gleichbleibt, aber der Flow abnimmt.

ff.) Bei der Harnstoffdiurese wurden Untersuchungen der Harnstoff-Clearance durchgeführt durch gleichzeitige Abnahme von Blut und Urinproben.

c₂) Methodik :

Mit einem Quecksilbermanometer haben wir den Blutdruck gemessen. Die Größe des Flows wurde mit einem Stopflowmeter bestimmt, bei dem wir den abführenden Schlauch nur kurz abklemmen mußten, um mühelos aus dem Anstieg der Blutsäule im graduierten Glasrohr und der Abklemmzeit die Nierendurchblutung bestimmen zu können. Der ausgeschiedene Urin wird in feinen Messzylindern gesammelt und in Proportionen von jeweils 10 ccm laufend ins Perfusionsblut zurückgeschüttet, um die Harnstoffkonzentration konstant zu halten. Die Konzentration an Harnstoff-N wurde im Farbtest nach Boeringer im Serum

und Urin bestimmt. Verwendet haben wir die Biochemica-test-kombination. Das Nierengewicht wurde vor und nach der Perfusion bestimmt. Die durchschnittliche Ischämiezeit betrug 20 Minuten.

Untersuchungen über die diuretische Wirkung von Lasix:

I. Untersuchungen an isolierten Nieren, die mit Normalblut perfundiert werden, dem in wechselnder Höhe Harnstoff zugesetzt wird.

Die Perfusionen mit gewöhnlichem Hundeblut, bei dem durch Harnstoffgabe verschiedene Harnstoff-N-konzentrationen erzeugt werden, wurden an 11 Nieren durchgeführt. An diesen 11 Nieren wurden insgesamt 49 Lasixdosen verabreicht. Die bei den einzelnen Gaben verabreichte Lasixmenge betrug 20, 40, 60 oder 80 mg.

1.) Diuresesteigerung und verabreichte Dosis:

Von den insgesamt 49 Lasixgaben fand sich bei 12 Gaben keine Erhöhung der Harnminutenproduktion. In 76 % also hatte sich eine Ansprechbarkeit auf Lasix gezeigt. Dabei war ein Unterschied zwischen den einzelnen verabreichten Mengen zu erkennen. 20 mg Lasix wurden 10-mal gegeben. In 70 % fand sich dabei eine nachfolgende Diurese, die im Durchschnitt 22 % den Urinausgangswert übertraf. Bei 40 mg liegen die Ergebnisse von 25 Gaben vor. Hierbei hatte sich in 80 % die Harnminutenproduktion erhöht, und zwar durchschnittlich um 32 %. Bei 60 mg war in 72 % eine Wirkung zu sehen, also in 8 von 11 Gaben. Der erzielte Gipfel lag 26 % über dem Ausgangswert. Von den drei Einzelapplikationen zu 80 mg hatten 2 die Urinausscheidung gesteigert und zwar im Durchschnitt um 32 %. Hierzu Abb. 1. Bei den Einzelapplikationen hatte also die Verabreichung von 40 mg am häufigsten und über dies im Durchschnitt am höchsten die Harnminutenproduktion zu steigern vermocht. Bei diesen Ergebnissen ist nicht berücksichtigt worden, zu

welchem Zeitpunkt in der Perfusion und als die wievielte Gabe innerhalb einer Perfusion die betreffende Menge gegeben wurde. Ebenso ist zunächst die vorliegende Blutkonzentration an Harnstoff-N außer Acht gelassen worden.

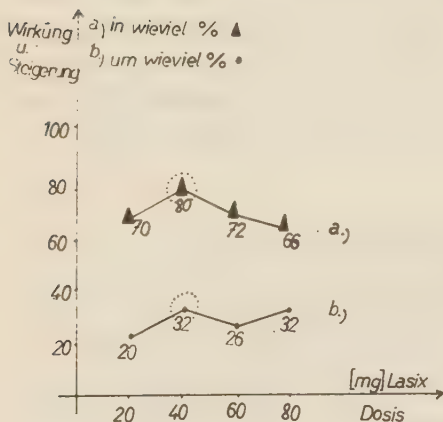


Abb.1:

Bei den einzelnen Lasix-Dosen sind die Wirkung in Prozent der Fälle und die durchschnittlich erzielte Diuresesteigerung in Prozent angegeben. Zeitpunkt und Harnstoffkonzentration sind nicht berücksichtigt.

2.) Diuresesteigerung und PRU :

Obwohl eine deutliche Beziehung zwischen Dosis und einsetzender Diuresis besteht, (Abb. 1), findet sich innerhalb der Einzelwerte eine große Schwankungsbreite. Deshalb wurde der vaskuläre Widerstand der Niere bei der Lasixgabe gemessen und zwar als Quotient aus Perfusionsdruck und Flow. Die gefundenen 49 Widerstandszahlen wurden in 4 Gruppen zusammengefaßt. Die I. Gruppe

umfaßt die Widerstände von 0 bis 2,5, die II. Gruppe die Widerstände von 2,6 bis 5,0, die III. Gruppe von 5,1 bis 7,5 und die IV. Gruppe von 7,6 bis unendlich. Innerhalb dieser Gruppe wurde von den Einzelwerten das Mittel errechnet und mit der durchschnittlich bei diesen Widerständen aufgetretenen Veränderung in der Harnminutenproduktion verglichen. Veränderung der Harnminutenproduktion bedeutet, daß nicht nur Diuresesteigerung, sondern auch Versager als 0%-ige Steigerungen erfaßt worden sind. Es zeigt sich nun, daß in der ersten Gruppe, also in der Gruppe der niedrigsten Widerstände die durchschnittlich stärkste Vermehrung der Harnminutenproduktion auftritt. Demgegenüber steht die geringste Steigerung bei den höchsten Widerständen. In Zahlen heißt dies durchschnittlich 34 % Steigerung bei einem Mittelwert des PRU von 1,7 und 4,7 % Steigerung bei einem mittleren Widerstand von 9,4. In Abb. 2 ist dieser Befund veranschaulicht. Im unteren Teil der Skizze ist aufgezeichnet, wieviel mg im Durchschnitt bei den einzelnen Widerständen gegeben wurden.

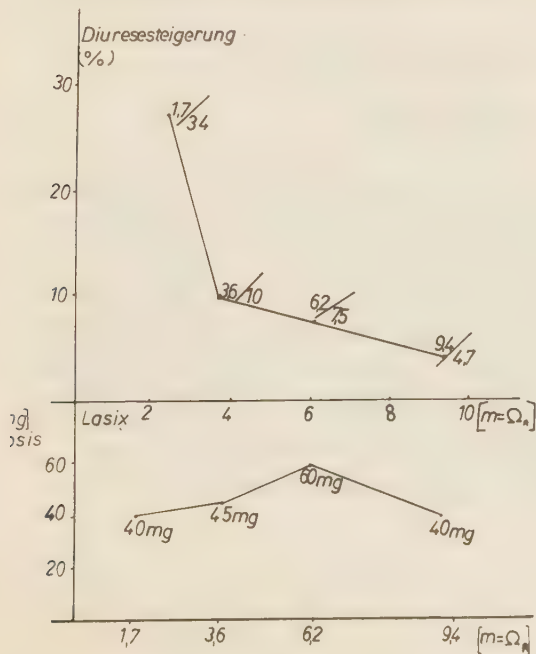
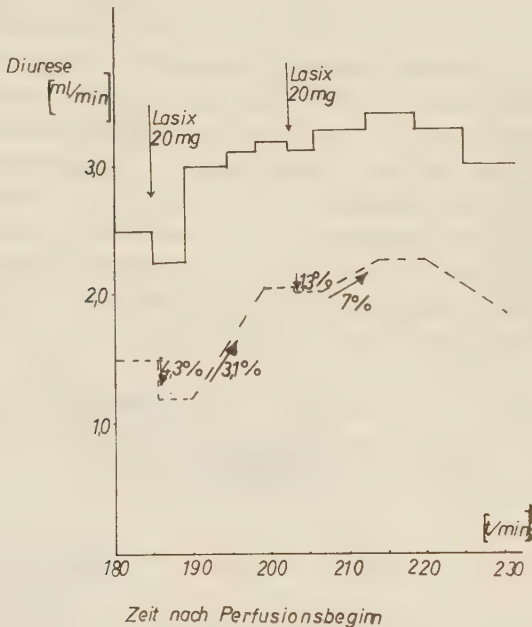


Abb. 2:

Abhängigkeit der Diuresesteigerung vom Widerstand. Die 49 Lasixgaben sind nach dem PRU in 4 Gruppen zusammengefaßt: I. 0-2,5 PRU; II. 2,6-5,0 PRU; III. 5,1-7,5 PRU; IV. 7,6- ∞ . Bei jeder Gruppe ist eingetragen: mittl. PRU und mit Steigerung der Urinproduktion Bedingungen wie bei Abb. 1. Unten ist die entsprechende durchschnittliche Dosis angegeben.

3.) Form der Diuresesteigerung :

Für den zeitlichen Ablauf und die Veränderung in der Harnausscheidung wird ein Modellbeispiel gezeigt (Versuch "K").



Vor dem später erreichten Gipfel in der Harnausscheidung fällt unmittelbar nach der Lasixgabe ein kurzzeitiges Absinken der Harnminutenproduktion auf. Der durchschnittliche Abfall beträgt 9 %. In der Mehrzahl der Fälle findet sich dieses Minimum nach 5 Minuten, spätestens nach 20 Minuten. Die Höhe dieser kurzen Verminderung ist nicht davon abhängig, ob 20 oder 80 mg Lasix gegeben werden.

4.) Verhalten der Nierendurchblutung nach der Einzelapplikation :

Eine direkte Beeinflussung der Nierendurchblutung durch die Lasixapplikation läßt sich nicht ableiten. Am Maximum der Harnproduktion nach jeder Gabe ist der Flow in 58 % aller Fälle abgefallen, in 13 % angestiegen und in 30 % konstant geblieben. Zu dem Zeitpunkt, an dem die Harnminutenproduktion wieder den Ausgangswert bei der Applikation erreicht hat, ist der Flow in 34 % angestiegen und in 45 % abgefallen. Das Verhalten des Flows läßt sich von keinem Parameter abhängig machen.

5.) Lasixwirkung bei verschiedenen Harnstoff-N-blutspiegeln :

a) Konzentrationsabhängigkeit :

Die Lasixuntersuchungen wurden an 18 verschiedenen Harnstoff-N-blutspiegeln durchgeführt. Die niedrigste Blutkonzentration betrug 16 mg%, die höchste 1400 mg% Harnstoff-N. Bei diesen 18 Blutspiegeln wurden in der Mehrzahl mehrere Lasixdosen hintereinander angewandt, um zu beobachten, inwiefern sich eine fortlaufende Steigerung der Harnminutenproduktion erzielen läßt. Bei 9 Harnstoffspiegeln, bei denen eine Lasixfrequenz im vorliegenden Fall also mindestens 2 Gaben verabreicht worden war, konnte zwischen Urinausgangswert und dem Schlußwert ein Maximum festgestellt werden. Diese Fälle waren somit bestens geeignet, den Wirkungsverlauf abzulesen. Es fand sich : durchschnittlich 50 Minuten nach Diuresebeginn

ist das Wirkungsmaximum erreicht. Bei 2 Blutspiegeln trat ein sofortiger Abfall ein. Um die Abhängigkeit der Höhe der aufgetretenen Diurese von der herrschenden Blutkonzentration an Harnstoff zu zeigen, wurden die 18 verschiedenen Blutspiegel in 4 Gruppen zusammengefaßt; nämlich bis 300, bis 600, bis 900 mg%. Die IV. Gruppe umfaßt alle Konzentrationen über 900 mg%. Das Ergebnis ist in Abb. 3 festgehalten. Die größte prozentuale Zunahme liegt bei den kleinsten vorliegenden Harnstoff-N-spiegeln.

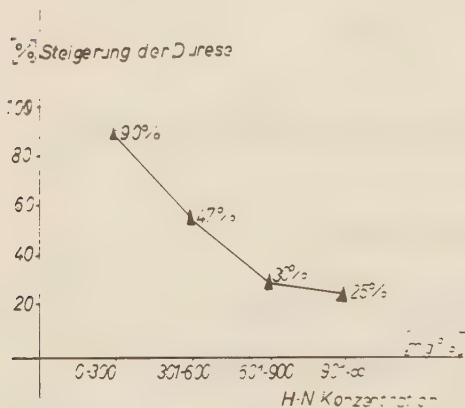


Abb. 3:
Harnstoff-N-konzentration und Diuresesteigerung. Die 18 Harnstoff-N-spiegel, bei denen Lasix gegeben wurde, sind in Gruppen zusammengefaßt.

b) Urinausgangswert und Diuresesteigerung :

Ein weiterer Faktor, der offensichtlich mit der Höhe der auftretenden Diurese in Beziehung stand, war die Harnminutenausscheidung, die bei den einzelnen Harnstoff-N-spiegeln vorlag, wenn Lasix verabreicht wurde.

Bei den kleinen Urinausgangswerten in der Minute fanden sich die höchsten später auftretenden prozentualen Steigerungen. Beispielsweise trat bei einer Harnminutenkonzentration von 0,14 ml/min eine Steigerung von 185 % ein, bei einem Wert von 2,74 ml/min erhöhte sich die Harnausscheidung nur um 3 %. Werden die vorliegenden Urinausgangswerte zu Gruppen zusammengefaßt, ergibt sich ein Befund wie ihn Abb. 4 zeigt.

Maximaldiuresese: gering
innerhalb einzelner
H-N-Spiegel

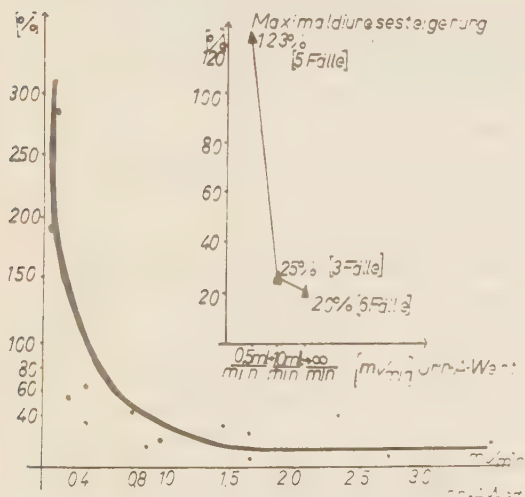


Abb. 4

Maximalsteigerung der Harnproduktion der einzelnen Harnstoff-N-Spiegel in Abhängigkeit vom Urinausgangswert bei Diuresebeginn.

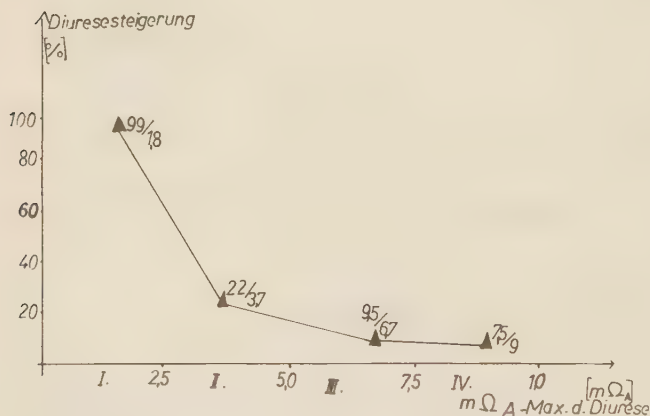
c) Mittlerer PRU der Blutspiegel und Diuresesteigerung :

Bei den einzelnen Blutspiegeln wurde der mittlere

PRU zwischen der ersten Lasixgabe und dem eingetretenen Gipfel, also der mittlere Widerstand einer ganzen Lasixperiode, in Beziehung gesetzt zur parallel laufenden Diuresesteigerung. Wie bei den 49 Einzelapplikationen zeigt sich, daß bei niedrigerem PRU eine höhere Steigerung der Harnproduktion auftritt. Die verschiedenen PRU-Werte sind in 4 Gruppen zusammengefaßt :

- I. Gruppe : 0 - 2,5
- II. Gruppe : 2,6 - 5,0
- III. Gruppe : 5,1 - 7,5
- IV. Gruppe : 7,5 - ∞

Der gefundene mittlere PRU und die durchschnittliche Diuresesteigerung sind nachstehender Tabelle zu entnehmen. (Siehe auch Abb. 5)



	I.	II.	III.	IV.
PRU [Ω]	1,0	3,7	6,7	9
Diuresesteigerung [%]	99	22	9,5	7,5

6.) Lasixwirkung in der Gaben-Reihenfolge einer Perfusion :

Für die Wirkung einer einzelnen verabreichten Lasixmenge konnte außer Widerstand und Harnstoff-N-konzentration noch entscheidend sein, wann sie verabreicht wurde.

Dieses "wann" wurde unter zwei Aspekten untersucht :

Erstens: Der absolute Zeitpunkt der Gabe ausgedrückt in Protokollminuten der Perfusion wies keine Beziehung zur Steigerung der Harnminutenproduktion auf.

Zweitens: Unter relativem Zeitpunkt ist zu verstehen, an wievielter Stelle innerhalb einer Perfusion die betreffende Dosis gegeben wurde. Dabei zeigte sich nun, daß auf alle ersten Gaben (also in 100 %) während einer Perfusion ohne Dosisberücksichtigung der Harnstoff-N-konzentration eine durchschnittliche Erhöhung der Diurese um 29 % eintrat; bei der zweiten Gabe tritt nur in 73 % eine Steigerung ein, dabei allerdings im Durchschnitt um 37 %. Bei der dritten Gabe findet sich eine Wirksamkeit in 50 % und eine durchschnittliche Steigerung von 19 %. Da bei späteren Gaben die Anzahl beträchtlich abnimmt, haben die hier gefundenen Mittelwerte nicht dieselbe Aussagekraft wie die Mittelwerte bei den ersten Gaben. So liegt bei der 8. Gabe nur eine Einzelapplikation vor. Deshalb werden für die Berechnung von Mittelwerten nur die ersten 5 Gaben herangezogen.

7.) PRU und Harnstoffkonzentration bei Lasix-ansprechbaren und bei Lasix-refraktären Fällen :

a) Bei fortlaufenden Gaben : (Bedingungen wie bei 6.)

Die Abb. 6 zeigt bei den erfolgreichen Gaben die durchschnittlich erzielte Diuresesteigerung und den im Mittel vorliegenden PRU. Die dritte Gabe im Verlauf einer Perfusion steigert weniger als die vorhergehende und nachfolgende, obwohl bei ihr der niedrigste Widerstand vorliegt. In der Abb. 6 ist die Linie des PRU bei den erfolgreichen Gaben mit dem Widerstand der erfolglosen Gaben verglichen. Der PRU bei den Versagern der 2., 3. und 5. Gabe liegt deutlich über denen der erfolgreichen. Lediglich bei den 4. Gaben ist der PRU der Lasixrefraktären Fälle niedriger.

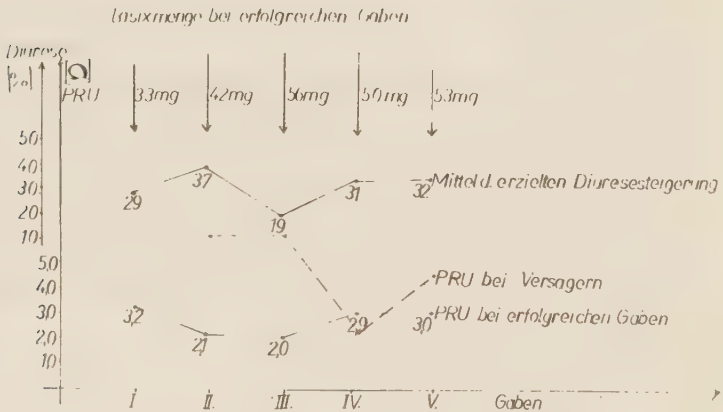


Abb. 6: Wirkung und PRU bei den erfolgreichen Fällen aller 1., 2., 3., 4., und 5. Gaben im Perfusionsverlauf. PRU bei den entsprechenden erfolglosen Fällen ebenfalls eingetragen.

Die durchschnittlich vorliegende Harnstoff-N-konzentration war bei der ersten Gabe 476 mg%, bei der zweiten Gabe 490 mg%, bei der dritten Gabe 680%, bei der vierten Gabe 753 mg% und bei der fünften Gabe 770 mg%. Die Harnstoff-N-konzentration, bei der sich die Laxix-refraktären Gaben fanden, war stets höher; so bei den zweiten Gaben 670 mg%, bei den dritten Gaben 709 mg% und als auffallendster Befund bei den vierten Gaben 1329 mg%, bei den fünften Gaben 875 mg%. Die vierten erfolglosen Gaben haben zwar einen niedrigen Widerstand, aber dafür eine extrem hohe Harnstoff-N-konzentration. Dieses geradezu spiegelbildliche Verhalten ist in Abb. 7 veranschaulicht.

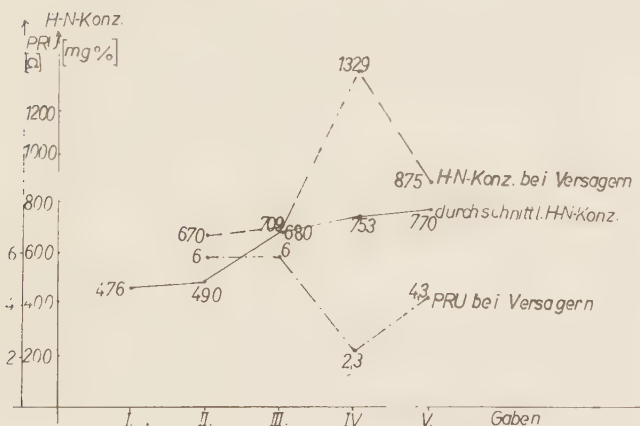


Abb. 7: Unter den Bedingungen der Abb. 6 Harnstoff-N-konzentration und PRU bei den Versagern untereinander verglichen. Dazu die im Durchschnitt vorliegende Harnstoff-N-konzentration bei allen Fällen.

Bei der Betrachtung der Lasixwirkung danach, ob es sich um die erste, zweite, dritte oder die x-te Gabe handelt, zeigt sich also, daß sich in den Lasix-refraktären Fällen entweder ein extrem hoher Widerstand oder eine besonders hohe Harnstoff-N-konzentration findet. Auch im mittleren Fall, wie bei der Nierenperfusion, bei der sich eine erfolglose Lasixapplikation bei einem Widerstand von 4,3 und einer Blutkonzentration von 875 mg% fand, werden die entsprechenden Zahlen der erfolgreichen Gaben übertroffen. In Abb. 8 sind in Abszisse und Ordinate PRU und vorliegende Harnstoff-N-konzentration eingezeichnet. Man sieht deutlich, daß die Lasixversager mit ihren Werten außerhalb des Bereiches liegen, den die erfolgreichen Gaben umschreiben. Dieser Bereich kann auch als Produkt aus PRU und Harnstoff-N-konzentration bezeichnet werden.

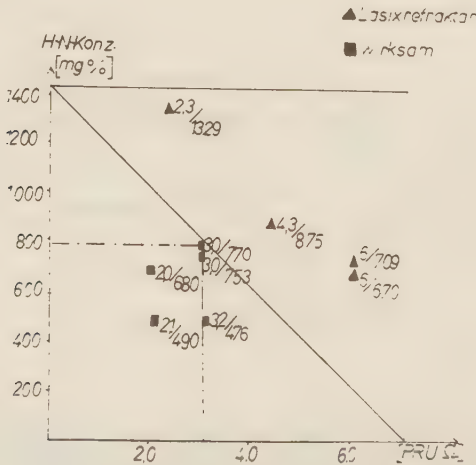


Abb. 8: Unter den Bedingungen von Abb. 6 und 7 sind bei den erfolgreichen und den erfolglosen Gaben die entsprechenden, als Produkt zu verstehenden Bereiche von PRU und Harnstoff-N-konzentration schematisiert.

a) Bei allen refraktären Einzelapplikationen :

Die 12 wirkungslosen der insgesamt 49 Lasixapplikationen sind in den oben beschriebenen Gruppen der ersten, zweiten oder x-ten Gabe verteilt und natürlich durch die Mittelung der Werte schematisiert. Werden sie ohne Rücksicht auf die Stelle innerhalb einer Frequenz von Lasixgaben betrachtet, so fällt auch hier deutlich auf, daß sie in der Mehrzahl durch die Höhe des PRU oder der Harnstoff-N-konzentration von dem Hauptfeld der erfolgreichen Applikation abgesetzt sind. Den Befund zeigt Abb. 9. Zwei Applikationen liegen im Wirkungsfeld der Lasix-positiven Applikationen. Warum sich hier die Niere refraktär verhalten hat, ist nicht zu klären.

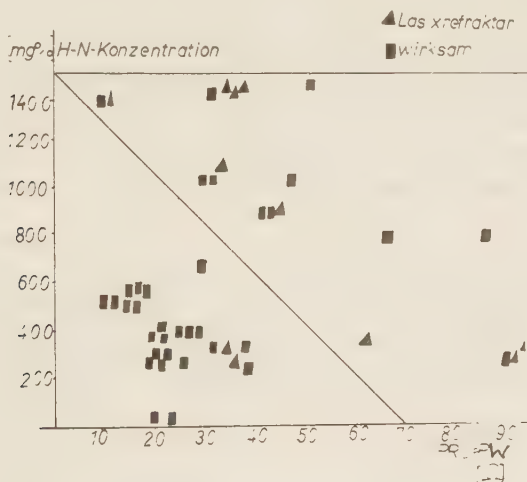


Abb. 9: Die Beziehung zwischen PRU und Harnstoff-N-konzentrationen bei den 37 wirkenden Lasix-Applikationen und bei den 12 Versagern.

II. Untersuchungen an Nieren, die mit Urämieblut durchströmt wurden.

Mit dem Blut von urämischen Hunden wurden insgesamt 12 Nieren perfundiert. Dabei war im Versuchsablauf durch zusätzliche Gabe von Harnstofflösung die Blutkonzentration über die endogenen Harnstoff-N-spiegel hinaus erhöht worden. Die verabreichten Einzelmengen von Lasix waren 10 bis 80 mg.

1.) Diuresesteigerung und Dosis :

An den 12 Nieren wurde 40 mal Lasix verabreicht. In 70 %, also in 28 Gaben, hatte sich eine Erhöhung der Harnminutenproduktion eingestellt. Dabei hatte sich nach den 40 mg-Dosen mit einer durchschnittlichen Erhöhung der Harnausscheidung um 50 % die stärkste diuretische Wirkung gefunden. Allerdings war nur in 70 % der Fälle bei den 40 mg-Gaben diese Steigerung festzustellen. Die prozentual häufigste Wirkung fand sich bei 20 mg-Dosen. Der Befund ist in Abb. 10 festgehalten.

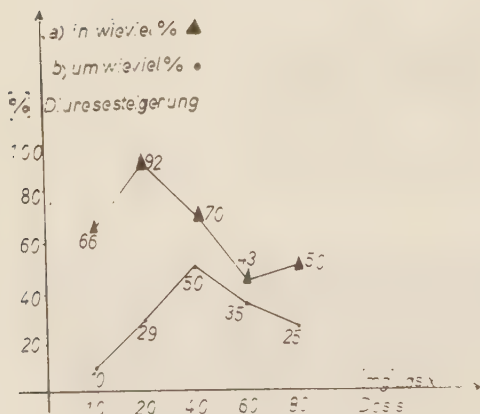


Abb. 10:

Dosis und Wirksamkeit. Bedingungen im Allgemeinen wie Abb 1, jedoch unter den besonderen Bedingungen des Urämieblutes.

2.) Diuresesteigerung und PRU :

Analog zur Normalblutreihe wurden auch hier die bei den einzelnen Applikationen vorliegenden Widerstandswerte zu Gruppen zusammengefaßt und zwar wieder die I. Gruppe von 0 - 2,5, die II. Gruppe von 2,6 - 5,0 u.s.w. In der I. Gruppe war der durchschnittliche Widerstand 1,9 und die entsprechende Diuresesteigerung 47 % (in diesen 47 % sind die Versager als 0 %-ige Steigerung mit eingerechnet). In der IV. Gruppe, mit einem mittleren PRU von 10,4 , beträgt die mittlere Steigerung der Urinproduktion 8,2 %. In den beiden mittleren Gruppen hat die mit dem höheren Widerstand von 6,5 die größere Steigerung aufzuweisen, nämlich 25 % gegenüber den 19 % der zweiten Gruppe bei einem PRU von 3,6. Obwohl in der III. Gruppe durchschnittlich nur 36 mg verabreicht wurden, während es bei der II. Gruppe 46 mg waren. Das Gesamtbild der abfallenden Diuresesteigerung bei zunehmenden PRU ist jedoch erhalten geblieben.

3.) Diuresebild (kurzzeitiger Abfall)

Die kurzzeitige Reduzierung der Harnminutenproduktion zu Beginn der Diurese fand sich hier nur in 15 %. Der Urinausgangswert wurde dabei durchschnittlich um 7,4 % unterschritten, das Minimum war nach 5 Minuten erreicht.

4.) Verhalten der Nierendurchblutung nach der Einzelapplikation :

Analog zu den Normalblutversuchen fand sich keine die

Durchblutung steigernde Wirkung des Furosemid. Am Diuresemaximum war in 59 % der Fälle der Flow gesunken, in 6 % angestiegen und in 36 % konstant geblieben. Bei Wiedererreichen des Ausgangswertes der Harnminutenproduktion ließ sich in 50 % Flowabnahme, in 30 % Flowanstieg und in 20 % Flowkonstanz nachweisen. Ein offensichtlicher akuter Einfluß auf die Nierenhämodynamik konnte nicht entdeckt werden.

5.) Lasixwirkung bei verschiedenen Blutspiegeln an Harnstoff-N.

a) Konzentrationsabhängigkeit :

Bei 14 verschiedenen Harnstoff-N-blutspiegeln wurde die Lasixwirkung getestet. Dabei war die niedrigste Blutkonzentration 52 mg% und die höchste 1508 mg%. Bei zwei Blutspiegeln verringerte sich nach der Lasixgabe die Harnminutenkonzentration und, trotz weiterer Lasixapplikation, wurde der Ausgangswert in der Harnausscheidung nicht mehr erreicht. Bei 8 Harnstoffspiegeln ist zwischen dem Urinausgangswert und dem Urinschlußwert ein Maximum gelegen, das im Durchschnitt nach 35 min aufgetreten war. Die Höhe der Diurese, die bei einem bestimmten Harnstoff-N-spiegel durch eine ganze Frequenz von Lasixgaben erzielt worden war, stand in keinem deutlichen Zusammenhang mit der Höhe der vorliegenden Blutkonzentration an Harnstoff-N. Gerade bei den ungefähr gleich hohen endogenen Harnstoff-N-spiegeln fanden sich so gering differierende Ergebnisse, daß keine zwingende Gesetzmäßigkeit zu erkennen war. .

b) Urinausgangswert und nachfolgende Steigerung der Diurese nach Lasixapplikation :

Der schon in der Normalblutreihe auffällige Befund, daß die prozentuale Steigerung in der Harnminutenproduktion um so höher war, je kleiner die bei der Lasixgabe vorliegende Harnausscheidung in der Minute war, fand sich hier wiederum. Bei den 14 Harnstoffspiegeln betrug die geringste erzielte Steigerung des Harnflusses 2,5 % ; und das bei dem höchsten aller vorliegenden Urinausgangswerte, nämlich bei 2,34 ml/min. Bei den Urinausgangswerten bis 0,5 ml/min lag die durchschnittlich erreichte Steigerung bei 228 %, bei den Ausgangswerten bis zu 1 ml bei 24 % und bei allen darüberliegenden Ausgangswerten bei 21 %.

c) Mittlerer PRU der Blutspiegel und Diuresesteigerung :

Die Widerstandswerte zwischen Beginn und Maximum der Diurese bei den einzelnen Harnstoffspiegeln wurden wie in der Normalblutreihe zu Gruppen zusammengefaßt. Der Vergleich zwischen PRU und erzielter Maximalsteigerung ergab nun, daß bei Harnstoffspiegeln mit niedrigen, wie auch bei ganz hohen Widerständen eine gleich starke Diurese erreicht worden war. Bei Harnstoffspiegeln mit einem durchschnittlichen Widerstand von 3, 5 dagegen findet sich eine durchschnittliche Steigerung von 97 % ; dieser eigenartige Befund ist

in Abb. 11 festgehalten.

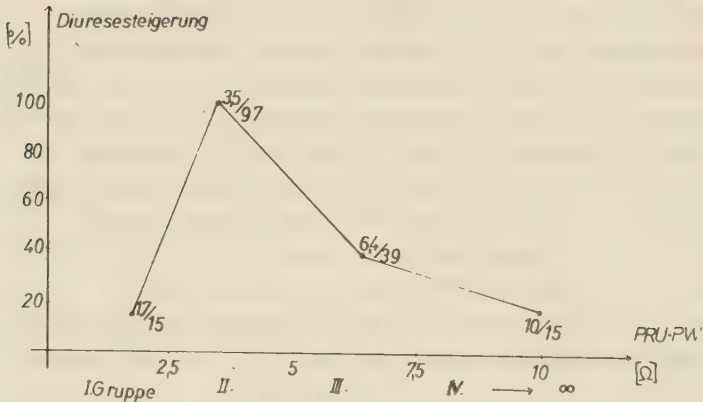


Abb. 11: Diuresesteigerungen und vorliegender mittlerer PRU bei den verschiedenen Harnstoffspiegeln der Urämieblutreihe. Einteilung des PRU in Gruppen wie bei Abb. 2 (und 5) zusammengefaßt. (0 - 2,5, 2,6 - 5,0 usw..)

6) Wirkung der Gaben in der Reihenfolge einer Perfusion :

Bei den folgenden 12 Nierenperfusionen fand sich bei der ersten Gabe einer Perfusion eine Ansprechbarkeit der Nieren in 90 %, bei der zweiten Gabe in 70 % und ebenso bei der dritten Gabe in 70 %. Bei der vierten Gabe waren es 50 %. Spätere Gaben waren zu selten, so daß sie für Mittelwertsberechnungen unbrauchbar schienen.

Die bei den einzelnen Gaben aufgetretene durchschnittliche Steigerung der Harnausscheidung ist in folgen-

der Abb. aufgezeigt :

Gaben	I	II	III	IV
Steigerung der Diurese (Durchschn.%)	20%	66%	29%	31%

Die zweite Gabe führte also zu den höchsten Steigerungen.

7.) PRU und Harnstoffkonzentration bei Lasix-ansprechbaren und Lasixrefraktären Fällen :

a) Bei fortlaufenden Gaben : (Bedingungen wie bei 6.)

Einen Vergleich zwischen erzielter Diurese und dem PRU der erfolgreichen Gaben zeigt die Abb. 12. Die zweite Gabe hat nicht nur die durchschnittlich höchste Diurese, sondern auch den durchschnittlich höchsten PRU.

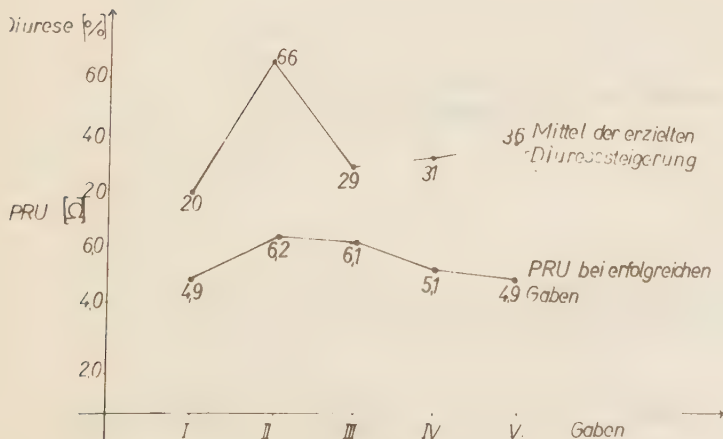


Abb. 12:
Diurese-
steigerung
und PRU un-
ter Berück-
sichtigung
der Reihen-
folge der
Lasixgabe.
Bedingungen
wie bei
Abb. 6.

Die Versager bei der ersten Gabe weisen einen Widerstand von 9,8 auf; die bei der vierten Gabe einen noch höheren Widerstand von 10,9.

Bei den erfolglosen zweiten und vierten Gaben allerdings liegen die Widerstandswerte unter denen, die bei eingetretener Diurese zu finden waren.

Bei Betrachtungen der entsprechenden Harnstoffkonzentrationen zeigt sich nun, daß sich sowohl bei Lasixansprechbarkeit wie bei Lasixunempfindlichkeit die annähernd gleichen Werte finden. Somit ist nicht zu erkennen, was bei den zweiten und dritten Gaben zu den Lasixrefraktären geführt hat. Eine den niederen Widerstand spiegelbildlich kompensierende hohe Harnstoff-N-konzentration ist es nicht. Dazu Abb. 13.

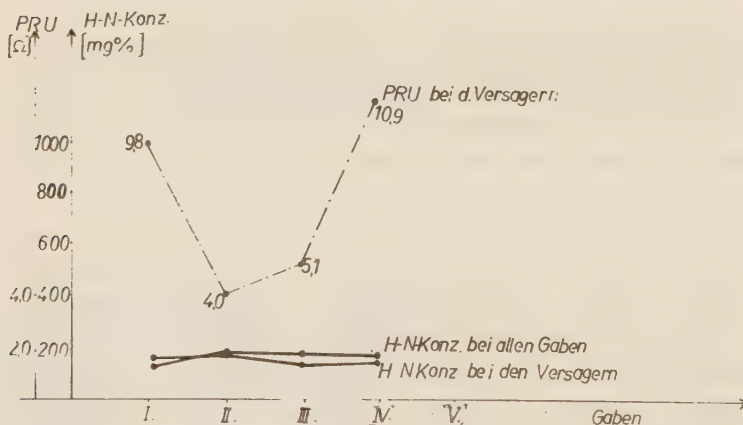


Abb. 13.:

Entsprechend der Abb. 7 und 12 PRU und Harnstoff-N-spiegel bei den Versagern.

b) Bei allen refraktären Einzelgaben :

Entsprechend verhalten sich bei den Einzelapplikationen, die keine Steigerung hervorrufen konnten, PRU und Harnstoff-N-konzentrationen. Nur 2 der 12 Versager heben sich von den üblichen Applikationen ab durch extrem hohe Werte, sei es des Widerstandes, sei es der Harnstoff-N-konzentration. Die restlichen 10 nicht steigernden Lasixdosen liegen alle in dem Bereich, den bei den erfolgreichen Anwendungen gleichsam das Produkt aus Widerstand und Blutkonzentration umschreibt.

Untersuchungen über die diuretische Wirkung des Harnstoffs.

I. Untersuchungen bei Perfusionen mit Normalblut, bei dem verschiedene Harnstoff-N-konzentrationen eingestellt worden waren.

Bei 13 Nierenperfusionen wurden die Ergebnisse von 20 auswertbaren Harnstoffgaben gewonnen. Beim Versuch "B", "C" und "F" war Harnstoff dreimal und beim Versuch "N" zweimal zugesetzt worden. Die einzelnen Gaben wurden in 3 Gruppen eingeteilt : 10, 20 und 50 ml 30prozentiger Lösung. Die früheste Harnstoffgabe lag bei der 15. Versuchsminute, die späteste bei der 545. Versuchsminute.

1.) Diuresesteigerung und applizierte Dosis :

In allen 20 verwertbaren Fällen trat eine Steigerung der Diurese nach der Verabreichung von Urea ein. Die geringste Steigerung betrug 10 %, die höchste 2089 %. Die Abhängigkeit zwischen zugesetzter Ureamenge und aufgetretener Erhöhung der Harnminutenproduktion zeigt die Abb. 14. Nach 10 ml war eine durchschnittliche Steigerung von 126 % aufgetreten. Nach 20 ml betrug die Erhöhung 146 % und nach 50 ml 1400 %.

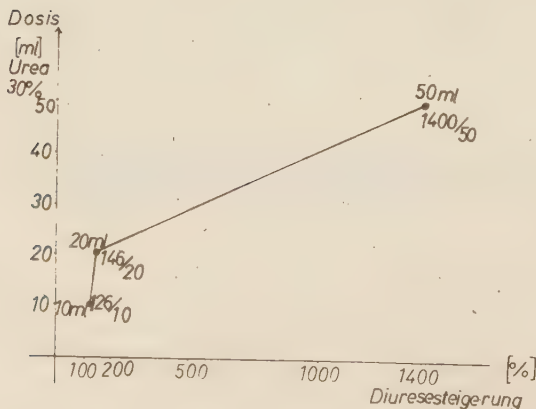


Abb. 14 :

Die Abhängigkeit der Diuresesteigerung von der applizierten Menge an 30prozentiger Harnstofflösung in der Normalblutreihe. Die 50 ml Urealösung steigert deutlich am höchsten.

2.) Zeitpunkt der Harnstoffgabe und Diuresesteigerung :

In mehreren Fällen zeigte sich deutlich, daß spät verabreichte Harnstoffgaben nicht im selben Ausmaß wie frühere in der Lage waren, die Harnminutenproduktion zu erhöhen. Diese Feststellung ist in der Abb. 15 veranschaulicht, in der der Zeitpunkt der Gabe gegen die Diuresesteigerung aufgetragen ist. Von allen Harnstoffapplikationen, die später als zwei Stunden nach Perfusionsbeginn verabreicht wurden, vermochte keine über 350 % zu steigern. Auf diese Ergebnisse hat die Tatsache, daß verschiedene Harnstoffmengen an wahllosen Zeitpunkten gegeben wurden, offensichtlich nur einen variierenden, aber nicht grundsätzlich verändernden Einfluß. Dies wird offenkundig, wenn nur in der Dosisgruppe von 10 ml die Abhängigkeit der Diurese vom Zeitpunkt der Applikation verfolgt wird. Hier finden sich folgende Beziehungen : Harnstoffgabe in der 545. Versuchsminute und 53 % Steigerung, Gabe in der 120. Minute und 103 % Steigerung, Gabe in der 20. Minute und 691 % Steigerung.

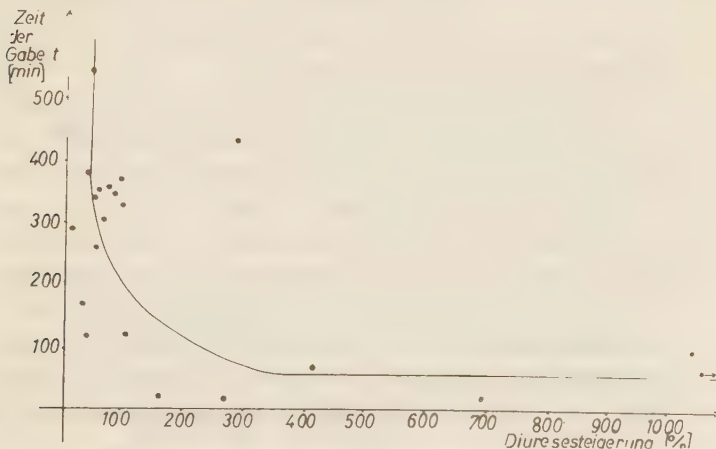


Abb. 15: Diuresesteigerung in Beziehung zum Zeitpunkt der Harnstoffgabe und Perfusionsbeginn. Also je früher 30prozentige Urealösung appliziert wurde, desto größer war die Diuresesteigerung.

3.) PRU und Diuresesteigerung :

Der Vergleich zwischen dem Widerstand bei der Harnstoffgabe und der Steigerung der Harnproduktion liefert keine klare Beziehung. Allerdings läßt sich feststellen, daß Steigerungen über 300 % ausschließlich bei einem PRU unter 5 vorkamen.

4.) Das Diuresebild :

Das Bild der durch die Harnstoffgabe hervorgerufenen osmotischen Diurese zeigt sich meist in der folgenden Form : Vor dem in den meisten Fällen rasch und steil erreichten Gipfel der Urinausscheidung liegt in 80 % der Fälle ein kurzzeitiges Absinken der Urinausscheidung unter dem Ausgangswert. Diese Reduktion der Harnminutenproduktion beträgt durchschnittlich 25 % und hat ihren Tiefstwert nach 8 Minuten erreicht. Parameter für diese beiden Größen, also den Abfall der Urinausscheidung und die Dauer des kurzzeitigen Abfalles, waren nicht zu finden. Es läßt sich lediglich feststellen, daß eben die Dosis, im Gegensatz zum Einfluß auf die Maximalsteigerung, die Höhe des Abfalles nicht bestimmt.

Der Gipfel in der Urinausscheidung trat frühestens nach 10 Minuten und spätestens nach 155 Minuten ein. Diese große Streubreite zeigte eine Beziehung zum Zeitpunkt der Harnstoffgabe. Dazu Abb. 16, in der die Zeitspanne zwischen Ausgangswert und Erreichen des Maximalwertes in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Harnstoffgabe gesetzt wird. Der Maximalwert der Harnausscheidung tritt um so später auf, je früher Harnstoff zugesetzt wird. Es finden sich 2 große Gruppen, die sich deutlich voneinander absetzen und

in die sich alle beobachteten Fälle aufteilen. Es ist dies einmal die Gruppe der früheren Harnstoffgaben und zum anderen die Gruppe der späteren Harnstoffgaben. Wird Urea innerhalb der ersten 2 Stunden ^{+) appliziert, tritt der Urinmaximalwert sehr verzögert auf. Die Diurese klettert langsam nach oben. Nach den ersten 2 Stunden spielt der Zeitpunkt der Gabe keine Rolle mehr. Es tritt stets das monoforme Bild des steilen Anstieges und des langsamen Abfalles auf, wobei der Abfall deutlich einer Exponentialfunktion gleicht.}

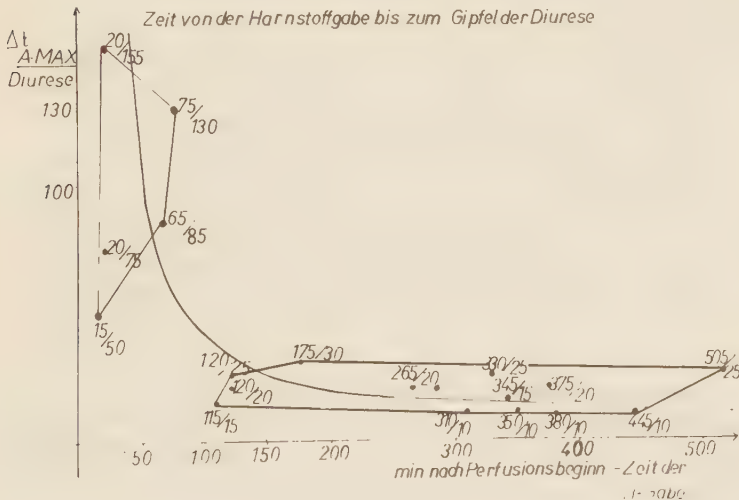
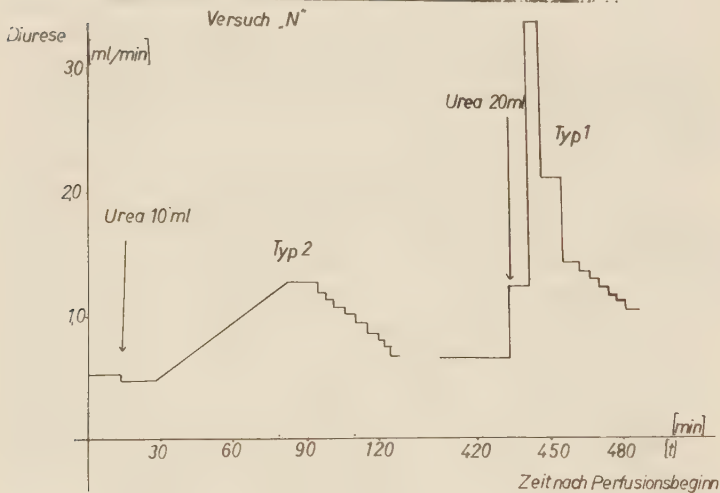


Abb. 16 : Die Zeit vom Beginn bis zum Maximum der Diurese in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der die entsprechende Diurese auslösenden Harnstoffgabe. Bei Gaben nach der 100. Perfusionsminute wird der Gipfel fast stets in der gleichen Zeit erreicht.

^{+) (genau: innerhalb der ersten 100 Minuten)}

Der Versuch N kann als Musterbeispiel herangenommen werden, denn bei ihm finden sich schön die beiden eben erwähnten Diuresetypen. Die folgende Abb. 17 zeigt die beiden nur durch den Zeitpunkt der Harnstoffgabe differenzierten Diureseformen.

Abb. 17 :



Die Gesamtdauer der Diurese, also die Zeitspanne von der Harnstoffapplikation bis zum Wiedererreichen des Urinausgangswertes, ist im allgemeinen zwei- bis dreimal so groß, wie die Zeit vom Ausgangswert bis zum Maximalwert

5.) Diuresesteigerung und vorliegende Harnstoff-N-konzentration :

Die Konzentration an Harnstoff-N, die im Blut be-

reits vor der Harnstoffgabe herrschte, hatte keinen entscheidenden Einfluß auf die noch mögliche Erhöhung der Harnminutenproduktion. Bei ungefähr gleichen Harnstoffkonzentrationen und bei ebenso gleichen applizierten Mengen findet sich eine immense Streubreite in der Wirkung.

6.) Diuresesteigerung in Beziehung zum Urinausgangswert :

Die bei der Harnstoffgabe vorliegende Harnminutenproduktion, die nicht in direkter Abhängigkeit zum herrschenden Blutspiegel stand, war ein Faktor, der in enger Beziehung zur prozentualen Erhöhung der Harnminutenproduktion stand. Der Urinausgangswert ist das Maß, ob und in welchem Grade sich die Niere bereits in einer Diurese befindet. Die Abb. 18 zeigt, daß bei niedrigem Urinausgangswert die höchsten Diuresesteigerungen eintraten. Als Zahlenbeispiele mögen hier die Versuche "K" und "L" dienen. Beidemale wurden hier 20 ml Harnstoff verwendet. Der Urinausgangswert war bei "K" 2,2 ; die eingetretene Steigerung betrug 51 %. Bei "L" betrug der Ausgangswert 0,6 und die Erhöhung 117 %.

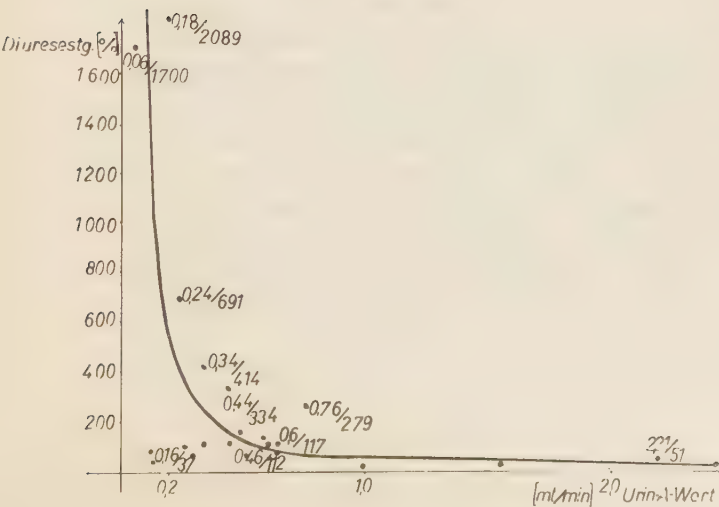


Abb. 18 :

Ausgangswert in der Harnproduktion und nachfolgende Steigerung der Diurese durch Ureagabe. Bei einem niedrigen Urinausgangswert waren höhere Steigerungen zu erzielen als bei höheren Urinausgangswerten.

7.) Diuresesteigerung in Beziehung zur vorliegenden Ausscheidungszahl :

Ganz ähnliche Ergebnisse wie beim Urinausgangswert treten zutage, wenn die Ausscheidungszahl (AZ) beobachtet wird. Die großen prozentualen Steigerungen der Ausscheidungszahl traten bei den kleinen Ausgangswerten auf. Die höchste registrierte Steigerung der Ausscheidungszahl, nämlich eine Steigerung von 1775 % fand sich bei der sehr kleinen AZ von 0,16 ml/min. Umgekehrt ließ sich bei der höchsten AZ (22,2 ml/min) nur noch eine 10-prozentige Erhöhung feststellen.

8.) Der Anstieg der Ausscheidungszahl und das Verhalten des Flows :

Auf die Harnstoffgabe hatte der Flow grundsätzlich auf drei Weisen reagiert: In einem Teil der Fälle war er angestiegen, in einem Teil konstant geblieben und in einem Teil abgesunken. Und trotzdem war in allen Fällen beim Diuresemaximum die Ausscheidungszahl gestiegen. Der geringste Anstieg der Ausscheidungszahl betrug 10 %, der höchste 1775 %. (Siehe oben) Bei den drei Flowreaktionen -Anstieg, Konstanz und Abfall- ergab sich folgendes Bild, wenn die Mittelwerte genommen wurden: Der durchschnittliche Anstieg des Flows betrug 20 %, die Ausscheidungszahl stieg dabei im Durchschnitt um 239 %. Bei der Flowkonstanz stieg sie um 397 % und beim Flowabfall, der durchschnittlich 13 % betrug, stieg die Ausscheidungszahl gar um 445 %.

In der Abb. 19 ist diese Beziehung aufgezeigt.

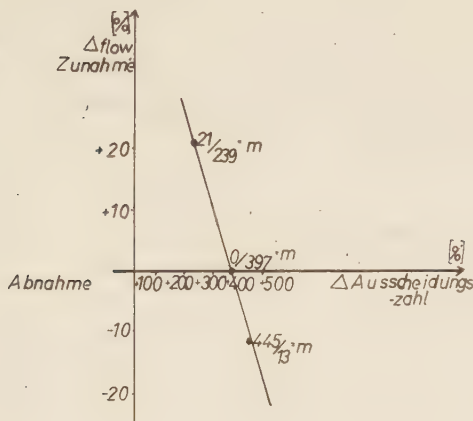


Abb. 19:

Zunahme der Ausscheidungs-zahl (AZ) im Vergleich zum Verhalten des Flow.

In den Fällen der Flowabnahme findet sich der durchschnittlich höchste Anstieg der Ausscheidungs-zahl.

9.) Das Verhalten der Harnstoff-Clearance nach der Harnstoffapplikation :

In 8 Fällen wurde vor und nach der Harnstoffgabe die Harnstoff-clearance gemessen. In 50 % war nach der Ureaapplikation die Clearance gesunken und in den restlichen 50 % gestiegen. Die durchschnittliche Abnahme der Harnstoff-clearance betrug 50 %, die durchschnittliche Zunahme 1112 %. Die Maximalwerte betrugen in der Zunahme 3936 %, in der Abnahme 77 %. Eine Abhängigkeit von der verabreichten Dosis wurde nicht offenkundig. Dagegen war die absolute Größe der Clearance vor der Ureagabe entscheidend für die nachfolgende Veränderung. (Abb. 20) Bei den hohen Clearanceausgangswerten traten die Abfälle auf, bei den geringen Clearanceausgangswerten die hohen An-

stiege. So weist zum Beispiel der Versuch "N₂" einen Clearanceausgangswert von 1,9 ml/min und eine nachfolgende Steigerung von 90 % auf. Der Versuch "K" dagegen zeigt einen Ausgangswert von 3,8 ml/min und einen Abfall von 77 %. In beiden Fällen war 20 ml Harnstofflösung appliziert worden. Andere Abhängigkeiten der Clearanceveränderungen zeigten sich nicht.

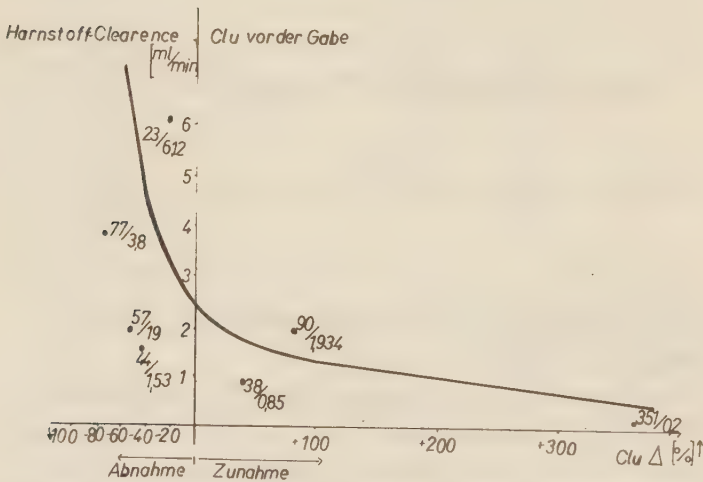


Abb. 20 : Änderung der Harnstoff-Clearance (Clu) in Abhängigkeit vom Ausgangswert. Bei hohen Clearanceausgangswerten traten Abfälle ein, bei niedrigen Ausgangswerten Anstiege.

II. Untersuchungen bei Perfusionen mit Urämieblut :

1.) Diuresesteigerung und applizierte Dosis :

In der Urämieblutreihe wurden an insgesamt 10 Nieren 11 Diuresee Untersuchungen nach Harnstoffgabe durchgeführt. In Versuch U_5 zeigte sich auf die Ureaapplikation keinerlei Reaktion, als ob überhaupt nichts verabreicht worden wäre. Bei den restlichen 10 Untersuchungen stieg die Urinausscheidung jedesmal an. Die geringste Diuresesteigerung betrug 6 % und die höchste 1040 %. Im Unterschied zu den Versuchen in der Normalblutreihe, wurden hier die Diuresesteigerungen durch 4 Dosisgruppen erzielt, nämlich durch 10, 20, 50 und 100 ml 30-prozentiger Lösung. Beim Versuch U_6 zum Beispiel steigerten die 10 ml um 6 %, beim Versuch U_{10} 50 ml um 950 %. Die Abb. 21 zeigt die Abhängigkeit zwischen verabreichter Harnstoffmenge und aufgetretener Diuresesteigerung. Bei 100 ml fand sich 1040 % Steigerung, bei 50 ml 488 %, bei 20 ml 47 % und bei 10 ml die erwähnten 6 %.

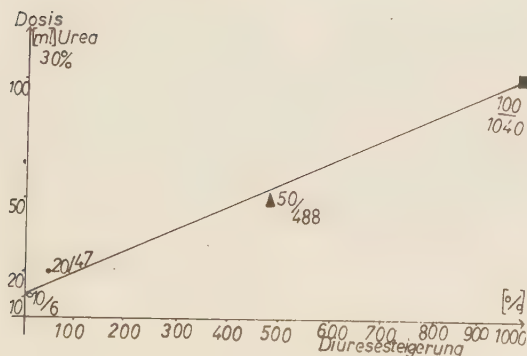


Abb. 21 :

Diuresesteigerung und verabreichte Ureamenge, wie bei Abb. 14, jedoch unter Urämiebedingungen.

2.) Zeitpunkt der Harnstoffgabe und Diuresesteigerung :

Die Harnstoffgaben im Urämieblut wurden im allgemeinen zwischen der 200. und der 500. Minute zugesetzt. In diesem Zeitraum, dem Zeitraum der späten Harnstoffgaben, zeigte die Diuresesteigerung keine deutliche Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Harnstoffgabe.

3.) PRU und Diuresesteigerung :

Im Gegensatz zur Normalblutreihe, bei der die höchsten Diuresesteigerungen bei PRU-Ausgangswerten unter 5 registriert wurden, zeigt sich bei den Urämieblutperfusionen keine derartige Abhängigkeit. So findet sich beim 10. Versuch ein Widerstandsausgangswert von 2,4 und eine nachfolgende Diuresesteigerung von 950 %. Beim 8. Versuch wurde die Harnausscheidung um 1040 % erhöht, trotz einer Höhe des PRU von 11 Einheiten.

4.) Diuresebild :

Der kurzzeitige Abfall der Harnausscheidung war hier in 70 % zu beobachten. Der Tiefstwert war im Durchschnitt nach 6 Minuten erreicht. Das Mittel aus allen Abfällen betrug 33 %. Eine bestimmende Ursache für die prozentuale Größe und die zeitliche Dauer oder ganz allgemein für Auftreten und Nicht-auftreten war nicht zu finden.

Das Maximum der Diuresis war nach 10 min bis

spätestens 20 min erreicht. Die längste registrierbare Diurese dauerte 90 min. Die Streubreite der Zeit vom Ausgangswert der Urinausscheidung bis zum Maximum umfaßte also, wie oben erwähnt, nur 10 min. So ergab sich hier nur ein monoformes Diuresebild. Der Zeitpunkt der Harnstoffgabe hatte also keinen Einfluß auf den Diuresetyp ausgeübt. Dabei ist aber, wie oben bereits erwähnt, zu beachten, daß es sich bei den untersuchten Harnstoffgaben um späte Gaben genau zwischen der 200. und der 525 Versuchsminute handelt.

5.) Die Höhe der endogenen Harnstoff-N-spiegel des Urämieblutes, die bei der Anwendung der Urealösung vorlagen, war auf die nachfolgende Diurese ohne Einfluß.

6.) Diuresesteigerung in Beziehung zum Urinausgangswert :

Analog zu den Versuchen aus der Normalblutreihe zeigte sich auch hier, daß die Nieren mit den kleinen Harnminutenproduktionswerten für die osmotische Diurese die größte Leistungsreserve zu bieten hatten. In der Abb. 22 ist die Diuresesteigerung gegen den Urinausgangswert aufgetragen. Zur Erläuterung mögen folgende Zahlenbeispiele dienen : Beim Versuch U_{10} und beim Versuch U_{13} wurden beide-male 50 ml zugesetzt. Der Urinausgangswert beim 10. Versuch betrug 0,5 ml/min und stieg auf 5,6. Der Ausgangswert bei U_{13} lag dagegen bei 1,5 ml/min und der erreichte Maximalwert bei 2,2 ml/min. Sowohl absolut, wie auch relativ war

bei U_{10} eine stärkere Diurese eingetreten.

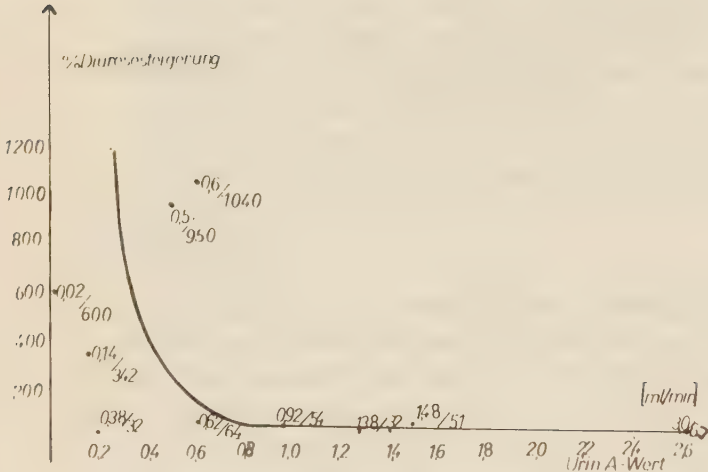


Abb. 22 :
Diurese in Beziehung zum Urinausgangswert; wie Abb. 18, nur unter den Bedingungen des urämischen Blutes.

7.) Diuresesteigerung in Beziehung zur vorliegenden Ausscheidungszahl :

Der Vergleich von Ausscheidungszahl bei Beginn der Diurese und der entsprechenden Erhöhung beim Maximum der Diurese ist in Abb. 23 festgehalten. In einem der gültigen 10 Fälle lag die Ausscheidungszahl beim Gipfel der Diurese unter dem Ausgangswert. Diese bei U_6 aufgetretene Besonderheit ist vergesellschaftet mit dem absolut höchsten Ausgangswert von 23 ml/min. Die kleinste AZ beträgt 0,4 ml/min und wird von einer Steigerung von 3420 % gefolgt, also auf 12,2 ml/min. Zu beachten ist hier jedoch, daß hierbei die Dosis von 100 ml angewandt worden

war.

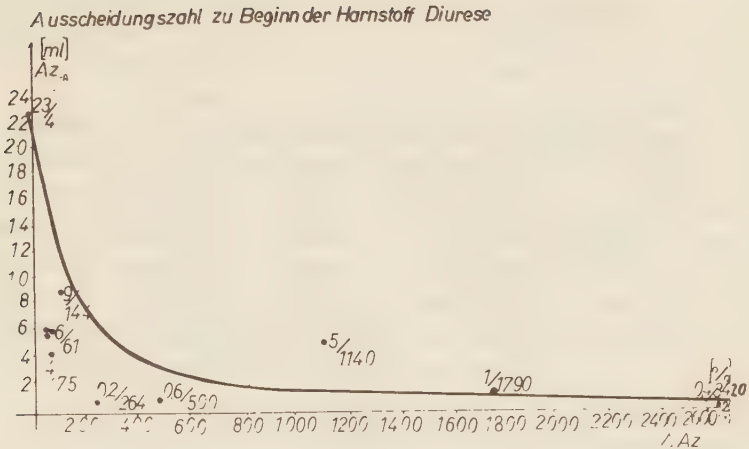


Abb. 23 : Die Veränderung der Ausscheidungszahl in Abhängigkeit zu ihrem Ausgangswert.

8.) Anstieg der Ausscheidungszahl und das Verhalten des Flow :

Am Gipfel der Diurese war der Flow gestiegen oder gefallen wie auch konstant geblieben. Bei Flowanstieg war die Ausscheidungszahl um 264 % gestiegen, beim konstanten Flow um 248 %. In den anzahlmäßig weit überwiegenden Flowabfällen betrug die durchschnittliche Erhöhung der Ausscheidungszahl 952 %.

9.) Verhalten der Harnstoff-clearance :

Der Vergleich zwischen Harnstoff-clearance vor und nach der Ureaapplikation wurde in 7 Fällen durchgeführt. Ganz entsprechend den vorausgehenden Feststellungen über die absolute Höhe des Urinausgangswertes und der Ausscheidungszahl war die Veränderung der Harnstoff-clearance von der Höhe des Ausgangswertes bestimmt. Die Harnstoff-clearance war in 71 % gefallen, im Rest gestiegen. Das Mittel der Clearanceverminderung betrug 56 %, die durchschnittliche Steigerung 24 %. Eine Clearance von 0,26 ml/min stieg auf 0,40 an, eine andere dagegen von 7,8 fiel auf 0,5. Eine Erhöhung der Clearance parallel zur Diuresesteigerung hat sich nicht gezeigt.

C. Untersuchungen über die diuretische Wirkung von Mannitol :

Insgesamt lieferten 12 Nieren verwertbare Untersuchungen. 4 Perfusionen sind dabei aus der Normalblutreihe und 8 aus der Urämieblutreihe. Wegen der geringen Anzahl werden beide gemeinsam besprochen. Die einzelnen zugesetzten Dosen betrugen 50 oder 100 ml 20prozentiger Mannitlösung. Der durchschnittliche Zeitpunkt der Mannitgabe lag bei 7 bis 8 Stunden nach Perfusionsbeginn.

1.) Diuresesteigerung und Dosis :

In allen Fällen steigerte Mannitol die Diurese. Der geringste Wert betrug 30 % Steigerung, der höchste 1464 %. Dabei zeigte sich, daß 50 ml Mannit die Harnminutenproduktion durchschnittlich um 189 % erhöht hatten, während 100 ml Mannit die Diurese um 483 % steigerte. In der Abb. 24 sind die Mittelwerte der erzielten Steigerung gegen die entsprechenden Mannitdosen aufgetragen.

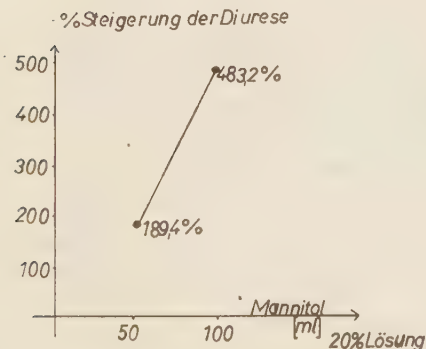


Abb. 24:

Abhängigkeit der Diuresesteigerung von der verabreichten 20%igen Mannit-Dosis. Keine Auftrennung nach Urämie - oder Normalblutbedingungen.

Die Streubreite der Vermehrung der Harnminutenproduktion liegt bei 50 ml zwischen 50 und 475 %, bei 100 ml zwischen 30 und 1464 %. Abb. 25.

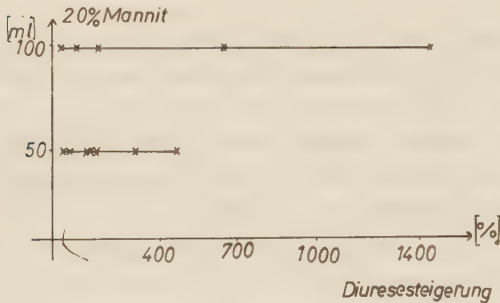


Abb. 25 : Dosis und Streubreite der Wirkung.
Bedingungen wie Abb. 24.

2.) Eine Abhängigkeit der Diuresesteigerung vom Zeitpunkt der Mannitverabreichung konnte nicht festgestellt werden, da ja Mannit immer am Versuchsende angewandt wurde.

3.) PRU und Diuresesteigerung :

Je kleiner der vaskuläre Widerstand war, den die Nieren bei der Mannitgabe aufwiesen, desto größer war die Erhöhung der Harnminutenproduktion während der osmotischen Diurese. Eine Niere mit dem Widerstand von 12 Einheiten steigerte um 72 %, die Niere mit dem Widerstand 5 um 475 % und schließlich die mit dem Widerstand 4 um 1464 %. Die Ergebnisse sind in der Abb. 26

veranschaulicht.

Der hervorstechendste Befund hierbei ist, daß im Bereich der hohen Widerstände die Wirkung von 100 ml Mannit etwa in derselben Größenordnung lag wie die von 50 ml. Die für die unteren PRU-bereiche geltende Dosisabhängigkeit der Höhe der Diuresesteigerung findet sich also bei den Widerständen, bei denen nur noch eine geringe Diuresesteigerung zu erzielen war, nicht mehr. Der zunehmend Mannit-refraktäre und gleichzeitig Dosis-indifferente PRU-bereich trat bei den vorliegenden Perfusionen ungefähr bei Widerstandswerten über 8 auf. Andererseits ist aus der Abbildung weiterhin zu ersehen, daß der Wirkungsbereich der 100 ml-Dosen - hier verstanden als Produkt von PRU und erzielter Diuresesteigerung - deutlich den Wirkungsraum der 50 ml-Dosen übersteigt.

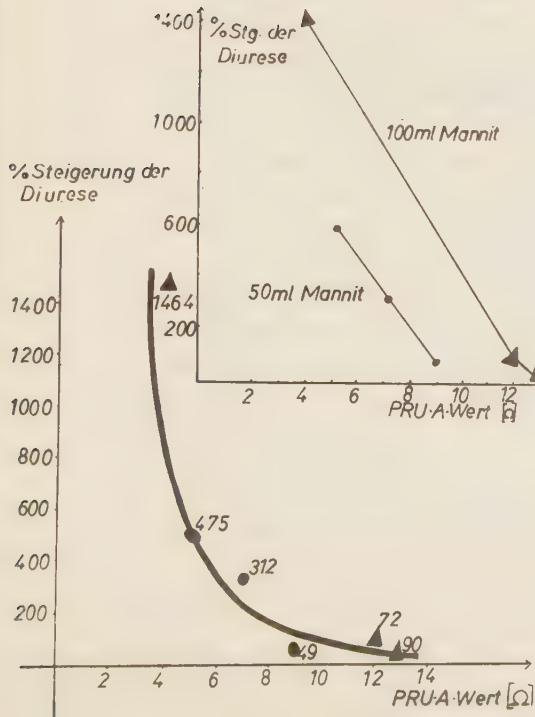


Abb. 26a :

Beziehung zwischen dem Widerstands-Ausgangswert und der Steigerung der Harnproduktion. Die verschiedenen Mannitdosen sind durch Punkte und Dreiecke gekennzeichnet.

Abb. 26b :

Im rechten oberen Teil der Abb. sind die 50 und 100 ml-Dosen miteinander verbunden. Im Bereich der hohen Widerstände scheinen sich die beiden Linien zu nähern.

4.) Das Diuresebild :

Der Gipfel in der Diurese wurde im allgemeinen nach 15 min erreicht. Bei den Normalblutversuchen waren es durchschnittlich 11 min, bei den Urämieblutversuchen 17 min. Der Diuresetyp zeigt in allen Fällen das Bild eines steilen Anstiegs und eines langsamen Abfalls. Ein höher gelagertes Plateau wurde nie erreicht. Der Abfall vom einmal erreichten Diuresemaximum bis zum alten Ausgangswert lag in keinem Fall unter 15 min. In 6 Fällen ließ sich vor dem Diureseanstieg exakt ein kurzzeitiger durchschnittlich 5 min dauernder Abfall des Harnflusses registrieren. Der geringste momentane Abfall betrug 1,4 %, der höchste 97 %. Wurden diese Ergebnisse in Beziehung gesetzt zur Diuresesteigerung, ergab sich ein überraschender Befund, wie er in Abb. 27 festgehalten ist. So zeigt zum Beispiel der Versuch U₅ einen 12-prozentigen Abfall in der Harnausscheidung und eine 475-prozentige Diuresesteigerung. Beim Versuch "C" sind die entsprechenden Zahlen 20 % und 669 %. Beim Versuch U₁₀ 97 % und 1464 %. In überraschender Parallelität entspricht also die höchste Diuresesteigerung dem höchsten kurzzeiti-

gen Abfall in der Harnminutenproduktion.

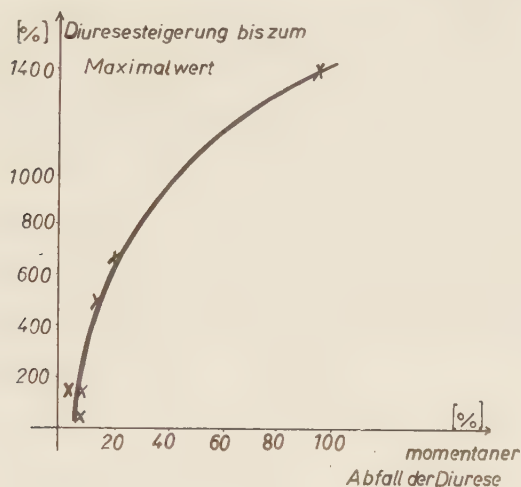


Abb. 27 : Beziehung zwischen erzielter Diuresesteigerung und Höhe des vorhergehenden kurzen Absinkens in der Harnminutenproduktion wie bei Abb. 24. Keine Auftrennung nach Normalblut und Urämieblut.

5.) Diuresesteigerung und vorliegende Harnstoff-N-konzentration :

Die untersuchten Harnstoff-N-spiegel lagen im Bereich von 185 mg% und 2168 mg%. Eine Abhängigkeit der beobachteten Diuresesteigerung von der Höhe des Harnstoff-N-spiegels wurde erst deutlich, wenn gleichzeitig die zugesetzte Mannitdosis betrachtet wurde. Dazu Abb. 28.

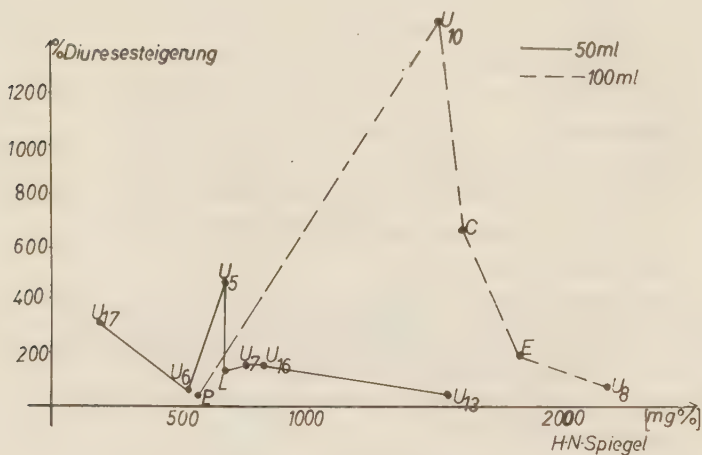


Abb. 28 : Beziehung zwischen Harnstoff-N-spiegel und erzielbarer Diuresesteigerung.
Aufteilung in die 2 Dosis-Gruppen 50 ml und 100 ml 20prozentigen Mannits. Wie Abb. 24

Das Wirkungsoptimum von 50 ml Mannit liegt bei niedrigeren Harnstoff-N-spiegeln, als dies bei 100 ml der Fall ist. Die Maximalsteigerung durch 50 ml beträgt 475 % und liegt bei einem Blutspegel von 660 mg%. Bei höheren Blutspe-

geln läßt die Wirkung nach. Bei 100 ml Mannit liegt sie bei einem Harnstoff-N-spiegel von 1508 mg% und beträgt 1464 %. Bei höheren Harnstoffspiegeln ist ebenfalls ein Nachlassen der Wirkung zu bemerken.

Unterteilt man in Normalblut und Urämieblutversuche, so ergibt sich folgendes : Der mittlere Harnstoff-N-spiegel bei den Normalblutversuchen betrug 1168 %, bei den Urämieblutversuchen 1022 mg%. Die mittlere Steigerung bei den Normalblutversuchen betrug bei 50 ml Mannit 138 %, bei 100 ml Mannit 293 %. Bei der anderen Versuchsgruppe fanden sich bei 50 ml 198 % und bei 100 ml 545 % Diuresesteigerung. Abb. 29.

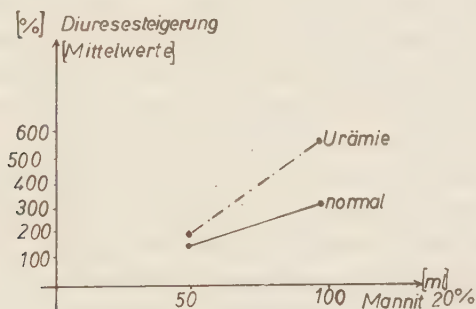


Abb. 29 : Dosisabhängigkeit der Diuresesteigerung. Nach Normalblut und Urämieblut aufgeteilt.

Diskussion :

1. Lasix :

a. Gültigkeit der Untersuchungen unter unseren Versuchsbedingungen :

Für die allgemeine Bewertung unserer Lasixuntersuchungen ist die zunächst entscheidende Frage, ob das von uns angewandte Verfahren überhaupt den adäquaten Boden für die Entfaltung der Wirksamkeit von Lasix bieten konnte. Dazu ist nötig, daß Lasix nicht erst im lebenden Organismus, also speziell durch die Leber, in einen aktiven Metaboliten umgewandelt werden muß, sondern ohne Umwandlung eine direkte Molekühlwirkung auf die isolierte Niere ausüben kann. In der Literatur finden sich dazu folgende Aussagen: HÄUSSLER (10) und HAJDU (10) haben nachgewiesen, daß Lasix zum größten Teil in unveränderter Form im Urin eliminiert wird. Darüberhinaus hat FORMANEK (6) an Ratten bewiesen, daß Lasix auch bei Leberausschaltung seine Wirkung, im Gegensatz zu Hydrochlothiazid, voll entwickeln kann. Inwiefern die Harnstoffkonzentration die Löslichkeit von Lasix beeinflusst, haben HAJDU und HÄUSSLER (10) in Britton-Robinson Puffer untersucht. Bei Zusatz von 2prozentigem Harnstoff nimmt die Löslichkeit

von Furosemid um 15 % zu, bei 3prozentigem Harnstoff um 40 % und bei 5prozentigem Harnstoff um 100 %. Gestützt auf diese Autoren halten wir das von uns angewandte Verfahren für durchaus gerechtfertigt, da einmal eine Direktwirkung von Lasix zu erwarten und zum anderen eine Kristallurie nicht zu befürchten war.

b. Gemeinsamkeiten der Lasixwirkung in Normalblut und Urämieblut :

aa) Sowohl im Normalblut wie im Urämieblut ist der rasche Wirkungseintritt von Lasix auffallend. Das bei den einzelnen Harnstoffspiegeln überhaupt erzielbare Diuresemaximum war in der Normalblutreihe durchschnittlich 50 min nach der Erstapplikation aufgetreten. Im Urämieblut trat dieser Gipfel schon nach 35 min ein. In einigen Fällen trat unmittelbar nach der Lasixgabe eine kurzzeitige Reduzierung der Harnminutenproduktion vor dem nachfolgenden Anstieg auf. Da wir diese kurze negative Schwankung als bereits zur Salidiurese gehörig betrachten, können wir sagen, daß Lasix seine Wirkung schlagartig entfaltet, sobald es mit der Niere in Berührung kommt. Damit entsprechen unsere an der isolierten Hundeniere gewonnenen Ergebnisse den Aussagen von DEETJEN (5), der an der Ratte bereits 10 Minuten nach der i.v.-Applikation die Maximalwirkung fand. Bei Untersuchungen am Menschen haben VORBURGER (35) et al

sowie KERR (17) et al die Maximalwirkung nach i.v.-Injektion nach wenigen Minuten gefunden. IARIZZA (22) gibt eine Zeitspanne von 20 - 30 min an. Offensichtlich verhalten sich also die menschliche Niere und Hundeniere hinsichtlich der Lasixempfindlichkeit analog. Nehmen wir nicht die Zeit bis zum überhaupt erzielbaren Diuresegipfel ohne Berücksichtigung der bis dahin verabreichten Gaben, sondern die Zeit, nach der bei jeder Einzelgabe die höchste Minutenproduktion auftritt, - nun ohne Rücksicht darauf, ob später noch weitere Steigerungen möglich waren - dann ergibt sich sogar ein Eintritt der Maximalsteigerung nach 20 - 25 min. Die Angaben von GAYER (7), der am Hund die Maximaldiurese nach 2 - 4 Stunden fand, können wir nicht bestätigen.

bb) Das oben erwähnte kurze Minimum in der Harnausscheidung unmittelbar nach der Lasixgabe erklären wir uns durch den schlagartigen Wirkungseintritt des Saluretikums. Nach der glomerulären Filtration und proximalen tubulären Sekretion GAYER (8), verbleiben unter der Sofortwirkung von Lasix sprunghaft mehr als die üblichen 20 % des Glomerulumfiltrats (LASSITER 1960) im proximalen Tubulus. Möglicherweise ist dadurch kurzzeitig die Durchflußkapazität des Tubulus- und Sammelrohrsystems überlastet. Wir vermuten, daß ein kurzzeitiger Anstieg des Tubulusdrucks die Filtration vermindert, bis sich ein neues

Fließgleichgewicht eingestellt hat. Eine bei diesem Erklärungsversuch zu erwartende Dosis-wirkungsbeziehung können wir allerdings nicht aufzeigen. Vielleicht trägt auch der von BUCHBORN (2) und ANASTASAKIS (2) beschriebene ADH-Antagonismus in der Lasixwirkung dazu bei, daß eine mögliche, kurzzeitige hydrodynamische Insuffizienz des postglomerulären Abflußsystems verstärkt wird. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre darin zu sehen, daß der vermehrte Na^+ -Ausstrom aus dem proximalen Tubulus, der durch die die Na^+ -Reabsorption verhindernde Lasixwirkung bedingt ist, über die Funktion der Macula densa (THURAU und SCHNERMANN (32) eine kurzzeitige Vasokonstriktion der Vasa afferentia und somit eine Abnahme der glomerulären Filtration bedingt (SARRE (27)).

cc) In beiden Blutreihen fällt auf, daß bei mehrfacher Lasixanwendung innerhalb eines Versuches von Mal zu Mal die Zahl der wirksamen Fälle abnimmt. Dazu folgende Tabelle :

in % der Fälle:

Gaben	Diuresestg. Normalblut	Diuresestg. Urämieblut
I.	in 100 %	in 90 %
II.	in 73 %	in 70 %
III.	in 50 %	in 70 %

Die Prozent der wirksamen Fälle und ihre Abnahme bewegen sich bei beiden Blutarten in der gleichen Größenordnung. Eine Bestätigung dieser bei uns deutlich gewordenen Tachyphyllaxie war in der Literatur nicht zu finden.

- dd) Die Beziehung zwischen der prozentualen Erhöhung der Harnminutenproduktion und dem absoluten Ausgangswert in der Harnausscheidung ist in beiden Blutarten abzulesen. Dazu folgende Tabelle :

UrinA-Wert	Diuresestg _M	Diuresestg _U
ml/min-0,5	123 %	288 %
-1,0	25 %	24 %
1,0-∞	20 %	21 %

Urinausgangswerte über einen ml/min zeigen eine wesentlich geringere Diuresesteigerung als kleine Urinausgangswerte. Damit entspricht bei unseren Untersuchungen das Verhalten der Harnausscheidung ganz den Beobachtungen von VORBURGER (35), von HEIDLAND (11) und von SCHIRMMEISTER (28) an der glomerulären Filtration. Die erwähnten Autoren stellen fest, daß Furosemid bei niedrigen Ausgangswerten des Glomerulumfiltrates die höchsten prozentuellen Steigerungen erzielt. Bei unseren Versuchen gibt das zwei Deutungsmöglichkeiten :

1. auch oligurische Nieren sprechen auf Lasix an
2. je geringer die Intensität der vorliegenden osmotischen Diurese ist, die in unserer Versuchsanordnung Harnstoff bedingt war, desto größer ist der Wirkungsgrad der Lasix bedingten Salidiurese.

ee) Die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung zeigt in beiden Blutreihen insofern ein entsprechendes Bild, als 40 mg beidemale die durchschnittlich höchsten Steigerungen hervorgerufen haben. Daraus ließe sich ableiten, daß höhere Einzeldosen in Lasix-ansprechbaren Fällen keinen therapeutischen Fortschritt bringen. Nach THURAU (20), KRAMER (20) und DEETJEN (20) ist bei der osmotischen Diurese die Markdurchblutung erhöht. BUCHBORN (2) und ANASTASAKIS (2) berichten ebenso wie VORBURGER (35) von einer Erhöhung der Gesamtnierendurchblutung während der Salidiurese nach Lasixanwendung. Einen Flowanstieg bis zum Gipfel der Diurese konnten wir im Normalblut nur in 13 % und im Urämieblut sogar nur in 6 % feststellen. Konstant geblieben war der Flow im Normalblut in 30 %, im Urämieblut in 36 % der Fälle. Wenn die Harnminutenproduktion wieder den Ausgangswert bei der Lasixapplikation erreicht hat, war im Normalblut in 34 % der Flow angestiegen, im Urämieblut in 30 %. Es läßt sich also aus unseren Versuchen nicht bestätigen, daß Lasix die Gesamtdurchblutung der Niere in auffälli-

ger Weise zu steigern vermag. Dementsprechend haben wir auch keinen direkten renalen vasalen Effekt des Furosemid (SCHIKMEISTER und WILLMANN (23)) finden können. Die bei unseren Versuchen überwiegende Flowabnahme könnte eher vermuten lassen, daß die von Lasix induzierte Diurese über eine Erhöhung des intrarenalen Druckes eine minimale Widerstandszunahme der Niere hervorruft, was sich dann in der Reduzierung der Minutendurchblutung äußert. Damit ist jedoch nicht gesagt, daß Lasix etwa nicht die Markdurchblutung steigern würde. Selbst bei gleichbleibender Gesamtdurchblutung können die Markzeiten sich beträchtlich verkürzen. KRALIK (20) und DEETJEN (20).

c. Unterschied der Lasixwirkung in Normalblut und Urämieblut :

In der Normalblutreihe ist die Lasixwirkung deutlich von zwei Perfusionsfaktoren bestimmt. Je kleiner die im Perfusionsblut vorliegende Harnstoffkonzentration ist, desto höher ist wiederum die durch Lasix erzielbare Diurese. Im Urämieblut dagegen läßt sich zwischen der Diuresesteigerung und der Harnstoff-M-konzentration im Serum kein klarer Zusammenhang aufweisen. Bei der Untersuchung der Widerstände im Urämieblut bei den Einzelgaben fanden wir das merkwürdige Bild, daß bei einem durchschnittlichen Widerstand von $6,5 \Omega$ ($6,5$ ist das Mittel aller

Widerstände in der Gruppe III von 5,1 - 7,5 Ω) eine Diuresesteigerung um 25 % eingetreten war, während bei einem Widerstand von 3,6 Ω (dem Mittel der II. Gruppe von 2,6 - 5,0 Ω) die Steigerung nur 19 % betrug. Wenn wir den Widerstand während ganzer Lasixserien in den einzelnen Harnstoffspiegeln zum Vergleich herannehmen, zeigt sich in deutlicher Abweichung zu Normalblutversuchen das eigenartige Bild, daß bei Widerständen von 3,5 genauso wie von 6,4 Ω) eine höhere Harnminutenproduktion zu erzielen war als bei den niedrigen Widerständen, die im Durchschnitt 1,7 betrugen. Diese merkwürdige Tatsache gilt bei der Beurteilung der lasixrefraktären Fälle. Bei der Untersuchung der einzelnen Gaben innerhalb einer Perfusion läßt sich für die Versager in der Normalblutreihe zeigen, daß bei ihnen entweder eine sehr hohe Harnstoff-N-konzentration oder ein stark angestiegener peripherer Widerstand vorliegt. Damit haben wir für die sogenannten "Lasixversager" zwei deutlich messbare Kriterien gefunden. Im Urämieblut dagegen konnten wir eine solche Beziehung in der Mehrzahl der Fälle nicht feststellen. Daraus leiten wir ab, daß unter Urämiebedingungen anti-diuretisches, im speziellen Falle lasixrefraktäres Verhalten von den Nicht-Harnstoffbestandteilen hervorgerufen wird. Ob nun diese Nicht-Harnstoffbestandteile, also aromatische Oxysäuren, organische Basen, Elektrolyte u.s.w. (nach SARRE (27)) Lasix von seinem Receptor verdrängen oder ob sie den Receptor durch Parenchymschädigung ausschalten, läßt sich aus den vorliegenden Versuchsergebnissen nicht entscheiden.

Für die Limitierung der Lasixwirkung haben wir also 3 Parameter gefunden :

1. einen hohen vaskulären Widerstand der Niere,
2. einen extrem hohen Harnstoffspiegel, der eine weitere Steigerung der Diurese durch Lasix nicht mehr zuläßt und
3. irgendeine Komponente in den Nicht-Harnstoffbestandteilen des urämischen Blutes, die eine Lasixwirkung verhindert - und das in einem Bereich von Widerstand und Harnstoff-N, in dem unter Normalblutbedingungen Lasix voll wirksam ist.

2. Harnstoff :

- a) Bei der Verwendung von Harnstoff gingen wir von der Vorstellung aus, daß er nach der glomerulären Filtration nur passiv in das Interstitium zurückwandert. Dafür stehen zum Beispiel die Befunde von KLÜPPER (19), ULLRICH (19) und HILGER (19), die für das Inulin stets eine stärkere intratubuläre Konzentrationszunahme fanden als für den Harnstoff. Seine Gesamtresorption als die eines passiven Stoffes setzt sich also aus Rückdiffusion und Solvent-drag zusammen. Die Höhe seiner Resorption hängt von der Resorption des Glomerulumfiltrates ab. Nach ULLRICH und HIERHOLZER (33) unterliegt der aus den Sammelrohren herausdiffundierende Harnstoff dem Gegenstromsystem und weist somit einen intrarenalen Kreislauf auf.

- b) Die diuretische Wirkung des Harnstoffs war, sowohl im Normalblut wie auch im Urämieblut, sehr stark. Die Untersuchung der Beziehung zwischen Dosis und Wirkung zeigt, daß die diuretische Wirkung im Normalblut deutlich die Wirkung im Urämieblut übertrifft. Dazu Abb. 30, in der für beide Blutarten die Dosiswirkungsbeziehung aufgezeichnet ist.

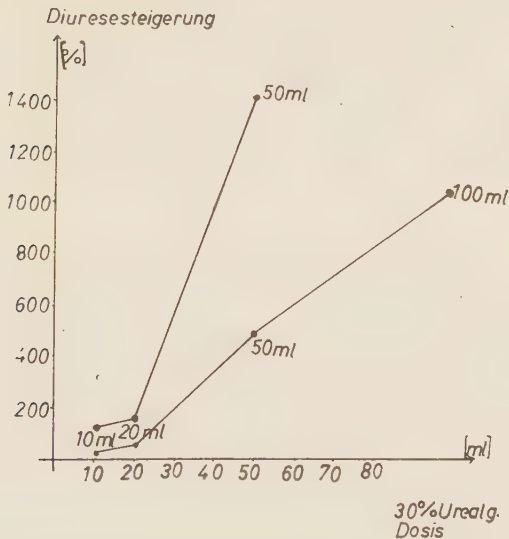


Abb. 30 : Für Normalblut und Urämieblut ist die Dosiswirkungsbeziehung dargestellt. Unter Normalblutbedingungen steigern 50 ml Urea-Lösung die Diurese wesentlich mehr als 50 ml und sogar noch mehr als 100 ml im Urämieblut.

Die relative Steigerung der Harnminutenproduktion weist in der Normalblutreihe, in der frühe und

späte Harnstoffgaben vorlagen, eine Beziehung zum Zeitpunkt der Harnstoffapplikation auf. Bei frühen Gaben traten durchschnittlich höhere Diuresesteigerungen ein. Im Urämieblut fehlt diese Beziehung, weil hier eben nur relativ späte Harnstoffgaben verabreicht wurden. Der Zeitpunkt der Harnstoffapplikation war offensichtlich für das Auftreten des Diuresebildes von entscheidender Wichtigkeit. Wir haben die Diurese nach späten Gaben als Diuresetyp 1 bezeichnet im Gegensatz zum Typ 2 der frühen Gaben. (GÖLITZ (9)) Ob nun der Typ 1 oder der Typ 2 die Diurese vertritt, die man sich bei optimaler Nierenfunktion erhoffen kann, können wir nicht entscheiden. Dafür, daß es der Typ 1 ist, spricht, daß dieses Diuresebild monoform nach der 100 Perfusionsminute auftrat. Für den Typ 2 spricht, daß sich für ihn, wie oben festgestellt, die durchschnittlich höchsten Steigerungen fanden. Erstaunlich bleibt auf jeden Fall, daß sich, obwohl bei Normalblut- und Urämieblutperfusionen im hämodynamischen Ablauf differierende Gesetzmäßigkeiten auftraten (GÖLITZ (9)), im diuretischen Ablauf gleiches Verhalten zeigt. In beiden Blutreihen tritt in der Mehrzahl aller Fälle nach der Harnstoffgabe ein kurzzeitiges Minimum der Harnausscheidung auf. Eine klare Begründung können wir hierfür genauso wenig wie für Lasix geben. Wir stellen jedoch weitere Erklärungsmöglichkeiten zur Diskussion :

1. Der jeweils immense Anstieg der Harnstoff-N-konzentration mag durch die abrupte Zunahme des osmotischen Druckes in den glomerulären Kapillaren eine Abnahme des Filtrationsdrucks

bedingen, bis sich in einigen Minuten ein Ausgleich eingestellt hat. Eine osmotische Ursache für den Abfall der Inulin-clearance diskutieren HEINTZ, GÖRLITZ und SCHNEIDER (12).

2. Die von Görlitz untersuchte pharmakodynamische Wirkung des Harnstoffs auf die Hämodynamik der isolierten Niere mag über die akute kurzzeitige Senkung des Blutdrucks für wenige Minuten den effektiven Filtrationsdruck mindern. Jedenfalls kann bei einwandfrei festgestellter Widerstandsabnahme eine diese Reduktion der Harnminutenausscheidung erklärende Durchblutungsabnahme ausgeschlossen werden. Bemerkenswert scheint uns noch, daß sich wie bei Lasix für das Minimum der Harnausscheidung keine Dosisabhängigkeit aufweisen läßt.

- c) An der Harnstoffdiurese ist auffällig, daß sie in der Normalblutreihe, im Gegensatz zur Lasixdiurese, in ihrer Höhe nicht umgekehrt proportional der Höhe des augenblicklichen peripheren Widerstandes der Niere und der bereits vorliegenden Harnstoff-N-konzentration ist.

Eine Beziehungslosigkeit zwischen Diuresesteigerung, PRU und Harnstoff-N-konzentration ist im Urämieblut am stärksten. Für die vage Abhängigkeit dieser Größen voneinander machen wir in der Normalblutreihe die bereits erwähnte pharmakodynamische Wirkung des Harnstoffs verantwortlich. Den Grund für die völlige Beziehungslosigkeit in der Urämieblutreihe sehen wir, wie bei Lasix, in unbekannten Komponenten der Nicht-Harnstoff-

bestandteile des urämischen Blutes.

- d) HEINTZ und RUPPERT (13) finden unter Harnstoffbelastung einen Anstieg der PAH-Clearance. Dies mag für die wenigen Minuten nach der Harnstoffapplikation in der Zeitspanne der bereits erwähnten kurzzeitigen Widerstandsminderung gelten. Am Diuresemaximum haben wir aber in beiden Blutreihen Flowabnahme, Flowkonstanz und Flowzunahme gefunden. Um die Harnausscheidung aller Nieren miteinander vergleichen zu können, haben wir das Verhältnis Harnminutenproduktion / Minutenflow der Niere stets auf einen Flow von 100 ml umgerechnet, um die Harnminutenproduktion, die dann die Niere bei 100 ml Flow aufgewiesen hätte, als Ausscheidungszahl (AZ) bezeichnet. Wir hielten diesen Ausdruck für vorteilhaft, weil ein Anstieg der Ausscheidungszahl bei Flowabnahme eine Unabhängigkeit der Harnausscheidung von der herrschenden Durchblutungsgröße besonders verdeutlicht. Wir haben also gefunden, daß bei der Flowabnahme die Ausscheidungszahl, also die virtuelle Urinproduktion bei 100 ml Flow, wesentlich mehr zunimmt als in den Fällen der Flowzunahme. Damit fügen sich unsere Ergebnisse denjenigen von THURAU, DEETJEN und KRAMER (20) gut an.

Die genannten Autoren haben bei osmotischer Diurese in 7 Fällen für das Stromvolumen der Arteria renalis Konstanz oder minimalen Anstieg gefunden, obwohl das Harnvolumen in jedem Falle beträchtlich gestiegen war und sich die Markkreisläufezeiten deutlich verringert hatten. So wagen wir also zu

behaupten, daß es am Gipfel der Harnstoffdiurese keine abligatorische Zunahme der Gesamtdurchblutung der Niere gibt. Die Befunde von HEINTZ und RUPPERT (13) waren in unseren Versuchen eben nur zum Teil zu reproduzieren.

3. Mannitol :

Bei den Untersuchungen mit Mannitol, das in der Niere nur filtriert und so gut wie überhaupt nicht reabsorbiert wird, (ULLRICH und HIERHOLZER (33)) fassen wir die Normalblut - und die Urämieblut - reihe zusammen, da einmal insgesamt nur 12 Perfusionen zur Auswertung vorlagen, wir zum anderen innerhalb dieser kleinen Zahl keine auffallende Unterschiedlichkeit beobachten konnten. Mannitol war offensichtlich das stärkste Diuretikum. Besonders dann, wenn man berücksichtigt, daß wir diese Diuresemessungen immer am Versuchsende durchgeführt haben, an einem Zeitpunkt also, an dem die Nierenfunktion durchaus nicht mehr als optimal bezeichnet werden kann. Ganz parallel zu Lasix findet sich eine deutliche Dosiswirkungsbeziehung und eine Abhängigkeit der Diuresesteigerung vom vorliegenden PRU. Da wir auch ableiten konnten, daß bei höheren Harnstoffspiegeln die höhere Mannitdosis besser wirkt und ganz allgemein bei den höchsten Harnstoffkonzentrationen ein Nachlassen der Wirkung zu bemerken ist, läßt sich einmal aus diesem lasixparallelen und zum anderen aus diesem harnstoffkonträren Verhalten ableiten, daß zu einer osmotischen Diurese, wie sie ganz typisch von Mannitol geboten wird, die

bei der Harnstoffdiurese aufgetretenen pharmakodynamischen Besonderheiten nicht gehören.

Das Diuresebild von Mannitol gleicht dem Typ 2 der Harnstoffdiurese. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch darin, daß der unmittelbar nach der Applikation auftretende Abfall in der Harnproduktion um so tiefer ist, je höher die nachfolgende Diurese ist. Da wir keine hämodynamischen Besonderheiten nach Mannitolverabreichung gefunden haben, glauben wir, daß sich bei Mannitol dieses besagte Urinminimum osmotisch oder hydrodynamisch erklären läßt.

4. Kurzer Vergleich der drei verwendeten Diuretika :

Beim Vergleich aller drei Diuretika zeigen Lasix und Mannitol zwar einen deutlichen Unterschied in der Wirkungsintensität, aber in der Abhängigkeit von den wirkungseinschränkenden Faktoren eine klare Konkordanz. Harnstoff und Mannitol gleichen sich in riesigen Steigerungen in der Harnproduktion, unterscheiden sich aber in ihren Wirkungsbedingungen. Dafür machen wir die besondere pharmakodynamische Wirkung des Harnstoffs verantwortlich. Da bei Lasix, im Gegensatz zu den anderen Diuretika, der Unterschied zwischen Normal- und Urämieblut besonders deutlich wird, und zwar vor allem durch die Nichterklärbarkeit der lasixrefraktären Fälle im Urämieblut, vermuten wir, daß die nephrotoxischen, urämischen Substanzen zumindest auch dort angreifen, wo sich die Lasixrezeptoren befinden.

Zusammenfassung :

An 25 isolierten, in Normothermie perfundierten Hunden wurde die diuretische Wirkung von Lasix, Harnstoff und Mannitol untersucht. Dabei wurden 13 Nieren mit dem Blut gesunder Hunde und 12 Nieren mit dem Blut urämischer Hunde perfundiert.

Die Lasixwirkung ist unter Normalblutbedingungen vom peripheren Widerstand und der Harnstoff-N-konzentration begrenzt. Die lasixrefraktären Fälle unter Urämiebedingungen können nur ganz erklärt werden durch die Postulierung eines antidiuretischen, nephrotoxischen, die Lasixwirkung schwächenden Faktors in den Nicht-Harnstoffbestandteilen des Urämikerblutes.

Der Harnstoff führt je nach Zeitpunkt der Gabe zu zwei verschiedenen Diuresebildern, wobei die Höhe der Diurese, die im Normalblut stärker ist, keine deutliche Abhängigkeit vom peripheren Widerstand zeigt, - ein Befund, der durch die besondere pharmakodynamische Wirkung des Harnstoffs erklärt wird.

Die Mannitolwirkung ist im Gegensatz zu Harnstoff und in Analogie zu Lasix vom peripheren Widerstand bestimmt, ohne dabei dem urämischen Blut gegenüber eine besondere Refraktärität zu zeigen.

Literaturverzeichnis

- 1) BUCHBORN E. Klinik der Harnkonzentrierung und
Verdünnung
Aus dem Diurese-Symposium von 1959
- 2) BUCHBORN E. u. Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus
S. ANASTASAKIS von Furosemid am distalen Nephron
des Menschen
Klin. Wschr. 42 (1964) No.22, 1127
- 3) CASSIE G., Normothermic Perfusion and Replanta-
N. COUCH, tion of the excised dog kidney
G. DAMMIN u. Surg., Gynec., Obstet., Boston, Mass.,
J.E. MURRAY 109 (1959) 721
- 4) COUCH N., Survival of the excised dog kidney
G. CASSIE, perfused in a Pump- oxygenator system
J. MURRAY Surg., Gynec., Obstet., Boston, Mass.
44 (1958) 666
- 5) DEETJEN P. Mikropunktionsuntersuchungen zur
Wirkung von Furosemid
Pflügers Arch. ges. Physiol. 284 (1965)
184
- 6) FORMANEK K. Zitiert aus: Internationales Furosemid-
Symposium, Bad Homburg
Bad Homburg (1963)
- 7) GAYER J. Die Ausscheidung von Furosemid durch
die Niere des Hundes
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964)
702
- 8) GAYER J. Die renale Exkretion des neuen Diure-
tikums "Furosemid"
Klin. Wschr., Tübingen, 43 (1965) No.16,
898

- 9) GÖLITZ K. Die Wirkung von Harnstoff auf die Hämodynamik der isolierten in Normothermie perfundierten Hundeniere unter Normalblut- und Urämieblutbedingungen
Dissertation, Erlangen, 1968, persönl. Mitteilungen
- 10) HAJDU P. u. A. HÄUSSLER Untersuchungen mit dem Salidiureticum 4 Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamylanthranilsäure
Arzneimittel-Forsch. 14 (1964) No.6, 709
- 11) HEIDLAND A., K. KLÜTSCH u. F. SUZUKI Nierenhämodynamik, Wasser- und Elektrolytausscheidung nach 4-Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamylanthranilsäure
Arzneimittel- Forsch. 14 (1964) No.6 713
- 12) HEINTZ R., F. GÖRLITZ u. E. SCHNEIDER Untersuchungen über die renale Harnstoff- und Insulinausscheidung bei akutem Harnstoffanstieg im Serum
Klin. Wschr., Heidelberg, 34 J. (1956) 1227
- 13) HEINTZ R. u. W. RUPPERT zitiert aus No. 12
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 59 (1953) 340
- 14) HEINTZ R. Wirkungsmechanismus und Nebenwirkungen moderner Diuretika
Klin. Monatsblätter f. Augenheilkunde, Stuttgart, 140 (1962) II, 1, 1
- 15) HERKEN H. Diuretika und tubuläre Funktionen der Niere
Dtsch. med. Wschr., Stuttgart, 86. J. (1961) 2091

- 16) HOTZ K.-J. Sauerstoffverbrauch, Excesslaktat, anorganisches Phosphat, sowie Glucosestoffwechsel an der isoliert perfundierten Hundeniere unter Verwendung verschiedener Perfusionsgemische in tiefer Hypothermie
Dissertation, Erlangen, 1968, persönl. Mitteilung
- 17) KERR D.N.S. u. Fursemide
A.O. ROBSON Practitioner 194 (1965) Nr.5, 694
- 18) KIESSLING J. Praktische Erfahrungen mit Lasix
Münchener Mediz. Wochenzeitschrift 107 a (1965) 95
- 19) KLÜMPER J.D., Das Verhalten des Harnstoffs in den
K.J. ULLRICH u. Sammelrohren der Säugetiere
H.H. HILGER Pflügers Arch. ges. Physiol.
267 (1958) 238
- 20) KRAMER K., Häodynamik des Nierenmarks I + II
K. THURAU u. Pflügers Arch. ges. Physiol.
P. DEETJEN 270 (1960) 251, 270
- 21) KUPFER SH., The isolated kidney and its response to direct agents
D. THOMPSON u. Amer. J. Physiol., NY, 167
R. PITTS (1951) 703
- 22) LARIZZA P., Klinische Erfahrungen mit dem neuen Diureticum Fursemid
P. BRUNETTI, Med. Klinik 59 (1964) No.32, 1284
G. NENCI u. L. COLI
- 23) MAUDE D. u. Renal water reabsorption during saline and urea osmotic diuresis in the dog
G. WESSON Amer. J. Physiol. 205 (1963) 477

- 24) MIEDERER S. Die Hämoglobinausscheidung und die Beeinflussung der Nierenfunktion durch Hämolysat:
Untersuchungen an der isoliert perfundierten Hundeniere bei 15° C
Dissertation, Erlangen, 1967
persönl. Mitteilung
- 25) OCHWADT B. Nierendurchblutung und Diurese
Internationales Symposion, Leitung:
Schwiegk H.
Springer Verlag 1959
- 26) PAQUET K.J. Experimentelle Untersuchungen zur Funktion der isolierten Niere bei pulsatorischer und kontinuierlicher Perfusion
Bruns, Beitrag zur klin. Chirurgie
Bonn 1965
- 27) SARRE H. Nierenkrankheiten
Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
- 28) SCHIRMEISTER J. u. Über die Harnsäure und andere
H. WILLMANN Clearances nach intravenöser Gabe von Fursemid beim Menschen
Klin. Wschr., Freiburg, 42 (1964)
No. 13, 623
- 29) SCHWIEGK H. Diurese und Diuretica
Springer Verlag, 1959
- 30) SIEGENTHALER W. u. Neuere Erfahrungen in der Behandlung mit Diuretica
B. TRUNIGER Schweizerische Med. Wschr. Nr. 5
Zürich
- 31) THURAU K. u. Die Diurese bei arteriellen Drucksteigerungen
P. DEETJEN Pflügers Arch. ges. Physiol.
274 (1962) 567

- 32) THURAU K. u.
J. SCHNERMANN Die Natriumkonzentration an den
Macula- densa- Zellen als regu-
lierender Faktor für das Glomeru-
lumfiltrat
Klin. Wschr. 43 (1965) 410
- 33) ULLRICH K.J. u.
K.H. HIERHOLZER Physiologie der Niere
in Nierenkrankheiten von H. Sarre
Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
- 34) VORBURGER C. u.
A. HUBER Fursemid, ein neues Diuretikum
Therapeutische Rundschau, Bern
21 (1964) No. 12, 486
- 35) VORBURGER C. Die akute Wirkung des Diuretikums
Fursemid auf das Glomerolumfiltrat,
die renale Hämodynamik, die Wasser-,
Natrium-, Chlorid- und Kalium-
ausscheidung und auf den Sauerstoff-
verbrauch der Nieren
Klin. Wschr. 42 (1964) No.17, 833

LEBENS LAUF

Ich, Jürgen Freude, wurde als 2. Kind des Pfarrers Kurt Freude und seiner Ehefrau Friederika Freude geb. Heller am 3. 12. 1940 in Pilsen/CSR geboren.

Von 1947 bis 1953 besuchte ich die Volksschulen Viesebeck, Lalling und Roth bei Nürnberg.

Von 1953 bis 1962 besuchte ich die humanistischen Gymnasien in Windsbach, Lohr am Main und Neustadt an der Aisch, wo ich schließlich im Jahr 1962 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich mein Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen, wo ich nach dem Sommersemester 1963 mein Vorphysikum und im Wintersemester 1965 mein Physikum mit Erfolg ablegte. Sommersemester 1965 studierte ich an der Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg. Wintersemester 1965/66 und Sommersemester 1966 besuchte ich die Leopold-Franzens-Universität in Innsbruck. Im Wintersemester 1966/67 kehrte ich an die Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen zurück, wo ich am 15. Juli 1968 mein Staatsexamen mit Erfolg ablegte.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990